

Уважаемые читатели! Дорогие коллеги!

Перед Вами первый номер «Сибирского научного медицинского журнала» за 2026 год. Тематика статей данного номера посвящена изучению ЦНС с использованием разнообразных подходов и в различных фундаментальных и прикладных аспектах нейронаук. Подробно рассматриваются возможности применения современных методов лучевой диагностики (прежде всего магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии) в изучении ряда нейропатологий. Помимо практических аспектов лучевой диагностики сосудистых заболеваний ЦНС, функциональной нейровизуализации, нейрофизиологии и перинатологии, ряд публикаций освещает результаты фундаментальных исследований в смежных сферах, включающих исследования гемодинамики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и ЦНС, патогенез и методы лечения рассеянного склероза, дегенеративные изменения головного мозга, преимущества технологий искусственного интеллекта в диагностике инсульта и, наконец – теоретические и экспериментальные исследования фармакологически активных веществ на моделях нейропатологий, а также многое другое.

Публикации выпуска охватывают широкий спектр тем, лежащих на стыке таких областей, как клиническая неврология и нейрохирургия, лучевая диагностика, гемодинамика и церебральная циркуляция, искусственный интеллект, нейронауки, фармакология, медицинское право и др., демонстрируя разнообразие научных идей, оригинальных методик и исследовательских подходов.

Как это обычно бывает, проведенные исследования не только отвечают на поставленные вопросы, но и формулируют новые научные задачи, требующие дальнейшей трудоемкой работы, с перспективой новых открытий. Мы искренне надеемся, что данный номер будет интересен читателям с позиции комплексного междисциплинарного подхода к изучению ЦНС в норме и при различных заболеваниях.

С уважением,
главный ученый секретарь СО РАН,
заместитель директора Института «Международный томографический центр» СО РАН,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук
Тулупов Андрей Александрович

УДК 616.1 DOI: 10.18699/SSMJ20260101
Обзор литературы / Review article

Современные возможности бесконтрастной МР-перфузии: от научных исследований до клинической практики

В.В. Попов[1, 2], Ю.А. Станкевич[1, 2], О.Б. Богомякова[1, 2], А.А. Тулупов[1, 2]

[1] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Метод бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии (arterial spin labeling, ASL) представляет собой современный неинвазивный подход к оценке тканевой перфузии, приобретающий все большее значение в клинической и научной практике. В отличие от традиционных контрастных методов, ASL позволяет количественно оценивать кровоток без введения контрастного вещества, что особенно важно в ряде клинических случаев и при динамическом наблюдении пациентов. Настоящий обзор систематизирует современные данные о возможностях ASL-перфузии, включая основные области клинического применения и перспективные направления развития. Актуальность темы обусловлена растущим интересом к функциональным методам визуализации и необходимостью стандартизации ASL-протоколов для их широкого внедрения в клиническую практику. Цель исследования – изучить диагностические возможности ASL, проанализировать современные области применения и перспективы развития метода на основе актуальных научных данных. **Материал и методы**. Выполнен ретроспективный обзор рандомизированных клинических и перекрестных исследований с поиском в базах данных PubMed, EMBASE, LILACS, Scopus, eLIBRARY.RU на английском и русском языках за 2015–2025 гг. Ключевые слова, используемые для выбора статей: arterial spin labeling (ASL), pulsed ASL, continuous ASL, pseudo-continuous ASL, diffusion-prepared ASL, artificial intelligence ASL, бесконтрастная МР-перфузия. **Результаты.** Проанализировано 132 статьи, 81 из которых использована для составления обзора. Представлены разновидности метода ASL, а также возможности его применения, тенденций развития в данной области. **Заключение.** ASL-перфузия является перспективным неинвазивным методом оценки тканевого кровотока, обладая данными по применению в диагностике различных патологических состояний. Потенциал развития метода связан с методологической и технической оптимизацией, интеграцией искусственного интеллекта на этапе обработки исследования, а также стандартизации протоколов для внедрения в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: PASL, CASL, pCASL, vs-ASL, dp-pCASL, искусственный интеллект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ-оборудованию при выполнении исследования. Раздел, посвященный анализу возможностей ASL в изучении патогенеза инсульта, подготовлен в рамках Государственного задания 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12. Раздел, посвященный описанию возможностей МРТ для оценки очагов рассеянного склероза, поддержан грантом Российского научного фонда, проект № 23-15-00377.

Автор для переписки. Попов В.В., e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru

Для цитирования. Попов В.В., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Тулупов А.А. Современные возможности бесконтрастной МР-перфузии: от научных исследований до клинической практики. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):5–20. doi: 10.18699/SSMJ20260101

Modern capabilities of non-contrast MR perfusion: from research to clinical practice

V.V. Popov[1, 2], Yu.A. Stankevich[1, 2], O.B. Bogomyakova[1, 2], A.A. Tulupov[1, 2]

[1] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

[2] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Arterial spin labeling (ASL) perfusion MRI represents a modern non-invasive approach to assessing tissue perfusion that is gaining increasing importance in clinical and research practice. Unlike traditional contrast-enhanced methods, ASL enables quantitative blood flow evaluation without the need for contrast agents, which is particularly valuable in certain clinical scenarios and for longitudinal patient monitoring. This review synthesizes current data on ASL perfusion applications, including key clinical uses and future development prospects. The topic's relevance stems from growing interest in functional imaging techniques and the need for ASL protocol standardization to facilitate widespread clinical adoption. Purpose: To evaluate the diagnostic capabilities of ASL perfusion MRI by analyzing current applications and future development trends based on contemporary scientific evidence. **Material and methods.** A retrospective review of randomized clinical trials and cross-sectional studies was performed from PubMed, EMBASE, LILACS, Scopus, and eLibrary databases (2015–2025) using search terms: «arterial spin labeling,» «pulsed ASL,» «continuous ASL,» «pseudo-continuous ASL,» «diffusion-prepared ASL,» «artificial intelligence ASL,» and their Russian equivalents. **Results.** From 132 screened publications, 81 were selected for analysis. The review examined ASL technique variations, clinical applications, and emerging trends in the field. **Conclusions.** ASL perfusion is a promising non-invasive method for tissue blood flow assessment with demonstrated diagnostic utility across multiple pathologies. Future development potential lies in methodological optimization, artificial intelligence integration for data processing, and protocol standardization for routine clinical implementation.

Key words: PASL, CASL, pCASL, VS-ASL, dp-ASL, artificial intelligence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The authors thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to MRI equipment during the study. The section devoted to the analysis of ASL capabilities in the study of stroke pathogenesis was prepared within the framework of state assignment 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12. The section devoted to the description of the capabilities MRI techniques for assessing multiple sclerosis foci was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project № 23-15-00377.

Correspondence author. Popov V.V., e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru

Citation. Popov V.V., Stankevich Yu.A., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A. Modern capabilities of non-contrast MR perfusion: from research to clinical practice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):5–20. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260101

Введение

Современные методы МРТ активно развиваются в направлении не только структурной оценки изменений, но и диагностики функциональных нарушений при различных патологиях, что позволяет сформировать комплексную оценку анализируемой области [1]. Так, одним из методов является бесконтрастная МР-перфузия, позволяющая провести неинвазивную оценку церебрального кровотока в области интереса и обладающая высокой степенью достоверности, что позволяет активно применять ее в научной и клинической областях у пациентов с ишемическими поражениями головного мозга, демиелинизирующими заболеваниями, новообразованиями, при мигрени, гидроцефалии и ряде других клинических ситуаций [2, 3]. Однако данный метод имеет ряд существенных ограничений, таких как низкое пространственное разрешение, чувствительность к динамическим и металлическим артефактам, а также зависимость от гемодинамических индивидуальных и групповых особенностей [4]. Одной из сложностей в применении бесконтрастной МР-перфузии является отсутствие стандартизированной количественной обработки с получением показателей перфузии в связи с наличием различных отличающихся подходов постобработки у производителей оборудований, что создает предпосылки для затруднения интерпретации абсолютных значений [5]. Цель данного обзора – проанализировать современные возможности бесконтрастной МР-перфузии в области клинического и научного применения с оценкой перспективы ее дальнейшего развития.

Проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU за период с 2015 по 2025 г. Определены критерии отбора статей, включающие термины на русском и английском языках: arterial spin labeling (ASL), pulsed ASL, continuous ASL, pseudo-continuous ASL, diffusion-prepared ASL, artificial intelligence ASL, бесконтрастная МР-перфузия. В обзоре

рассматриваются ключевые аспекты применения метода бесконтрастной МР-перфузии в научной и клинической практике, а также потенциальные возможности развития метода на основе современных исследований.

Принципы и разновидности ASL

В основе ASL-перфузии лежит анализ парных изображений – контрольного и меченого, которые имеют идентичные тканевые характеристики, но различаются уровнем намагниченности притекающей крови [1]. Для получения меченого изображения используется инверсионный радиочастотный (РЧ) импульс на 180°, изменяющий магнитные свойства артериальной крови в течение определенного периода маркировки. После этого следует временная задержка, необходимая для достижения кровью исследуемой области. Метод основан на вычитании контрольного и меченого изображений, что позволяет устранить фоновые сигналы от неподвижных тканей и выделить данные о локальном кровотоке [2]. Различные модификации ASL-методики различаются по точности результатов, продолжительности исследования и технической реализации.

Так, выделяют непрерывную ASL (continuous ASL, CASL), которая использует постоянный градиент и длинный РЧ-импульс для маркировки крови ниже зоны интереса. Недостатки: низкая эффективность маркирования, зависимость от скорости кровотока, высокая РЧ-нагрузка и необходимость специального оборудования [6]. Кроме этого CASL вызывает перенос намагниченности (MT), снижающий сигнал в срезе, что требует дополнительной коррекции с применением контрольных изображений с противоположным импульсом или разделением инвертирующего импульса на две части. Несмотря на ограничения, CASL остается надежным методом в диагностике ишемии, нейродегенеративных заболеваний и эпилепсии [7].

Следующим вариантом является импульсная ASL (pulsed ASL, PASL), которая использует короткий РЧ-импульс для инверсии намагниченности проксимальнее зоны интереса. Метод обладает высокой эффективностью инверсии, однако имеет достаточно низкое соотношение сигнал – шум и ограниченную зону маркировки (~20 см) [8]. Выделяют различные последовательности PASL: основанные на селективной инверсии с последующей субтракцией (EPISTAR), на ассиметричной инверсии со сдвигом частоты (PICORE) или симметричной инверсии двустороннего маркирования (FAIR). Выбор последовательности зависит от анатомии и направления кровотока [9].

Псевдонепрерывная ASL (pseudocontinuous ASL, pCASL) сочетает преимущества импульсных и непрерывных методов, используя серию коротких РЧ-импульсов (~1000 за 2 с) для маркировки крови [10]. По сравнению с CASL, pCASL обеспечивает более высокую эффективность маркирования и лучше адаптирован к клиническим сканерам, а по сравнению с PASL обладает более высоким отношением сигнал/шум (signal-to-noise ratio, SNR). Однако метод чувствителен к артефактам движения, неоднородностям поля и требует сложной постобработки для количественной оценки [11]. Метод pCASL широко применяется в неврологии: при ишемических инсультах (оценка перфузии и коллатерального кровотока) [12], рассеянном склерозе (уменьшение церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF) коррелирует с клинической картиной) [13], опухолях мозга (оценка сосудистой плотности и злокачественности) [14], эпилепсии и других заболеваниях [15]. Разновидность метода – pCASL с диффузионным взвешиванием – позволяет оценивать проницаемость, однако пока его применение ограничено единичными исследованиями [16].

Скоростно-селективная ASL (velocity-selective ASL, vs-ASL) маркирует кровь на основе скорости потока, используя градиентные импульсы и пороговую скорость (V_{cut}), что позволяет исключить артефакты транзита и обеспечивает наилучшее SNR среди методов ASL. В отличие от традиционных подходов, vs-ASL не требует определения плоскости маркировки, что особенно ценно при сложной анатомии сосудов. Метод находит применение в диагностике цереброваскулярных патологий (болезнь Мойя-Мойя, стенозы сонных артерий), оценке опухолей головного мозга, а также при исследовании перфузии почек, сердца и плаценты [17, 18]. Современные технические усовершенствования повысили надежность vs-ASL, расширяя его клинические перспективы, особенно в случаях, где традиционные последовательности ASL оказываются малоинформативными.

Сосудоселективная ASL представляет собой перспективное направление бесконтрастной перфузионной МРТ, позволяющее оценивать кровоснабжение мозга через конкретные артерии [19]. Метод включает несколько различных подходов: область-селективную маркировку (имеет существенное ограничение при извитых сосудах), сверхселективный метод (обеспечивает точную визуализацию отдельных артерий, особенно при стеноокклюзирующих поражениях), сосуд-кодирующую технику (позволяет одновременно маркировать несколько артерий) и территориальную ASL (комбинированный подход, требую-

щий дополнительно проведение времяпролетной ангиографии) [20]. Несмотря на высокую корреляцию сосудоселективной ASL с контрастными методами, ее клиническое применение в настоящее время ограничено оценкой коллатерального кровотока при цереброваскулярных патологиях и артериовенозных мальформациях, что связано с технической сложностью и необходимостью индивидуального подхода к планированию исследований у каждого пациента [21].

Основные области применения ASL

Проведение бесконтрастной оценки МР-перфузии с высокой точностью и надежностью позволяет трактовать состояние микроциркуляторного русла, что может дать дополнительные диагностические данные и верифицировать патологическое состояние [22].

Наиболее хорошо изученной областью применения ASL является диагностика *ишемических поражений* головного мозга. Так, повышение церебральной перфузии у пациентов в области очага инсульта после манифестации заболевания связано с конечным благоприятным исходом (наименьшим количеством осложнений), а снижение является предиктором повторных случаев ишемического поражения [23]. При этом бесконтрастная МР-перфузия демонстрирует дополнительную ценность из-за более точной оценки коллатерального кровотока и реперфузии [24]. При проведении количественной оценки очага инсульта и визуально-интактных областей головного мозга в динамике раннего восстановительного периода отмечается достоверное снижение перфузии в ипсилатеральном полушарии, что свидетельствует о вовлечении в патологию мозга как органа в целом и подтверждается контрастными методами МР-диагностики [25]. Однако постишемическая гиперперфузия очага инсульта и близлежащих отделов может свидетельствовать о геморрагической трансформации, что должно учитываться при применении тканевого активатора плазминогена и/или эндоваскулярного лечения [26].

В 2017 г. группой авторов [27] разработана балльная система для оценки реперфузионного статуса на основе ASL у пациентов с инсультом, получающих тромболитическое и/или эндоваскулярное лечение – автоматическая система оценки реперфузии (auto-RPS), которая основана на шаблоне Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS), при этом полученные результаты также сравнивались со шкалой DWI-ASPECTS. Установлено, что использование шкалы RPS в течение 24 ч после манифестации заболевания является надежным инструментом для формирования тактики лечения, прогнозирования исхода у пациентов с ишемическим инсультом. Для получения надежных данных методом ASL следует тщательно подбирать значения задержки мечения (рис. 1), а также анализировать анамнез пациента на структурные и функциональные сосудистые патологии. Несмотря на присущие методу недостатки, в последнее время нарастает тенденция к клиническому применению pCASL и увеличению скорости и качества визуализации получаемых данных у пациентов с инсультом [28].

Другой областью применения бесконтрастной МР-перфузии является оценка *демиелинизирующих заболеваний* головного мозга. Так, значение CBF у пациентов с рассеянным склерозом может служить объективным маркером мониторинга активности заболевания [30], и ASL способна выявлять изменения даже при отсутствии структурных изменений [31]. По данным pCASL наблюдается снижение CBF как в визуально-интактных отделах белого вещества, так и в сером веществе у больных с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения и наиболее выражено у лиц с первично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза. В отдельных исследованиях представлено, что CBF визуально-интактных областей белого вещества головного мозга (рис. 2) коррелируют с клинической нетрудоспособностью пациента, тогда как CBF серого вещества – с нейропсихологическими дисфункциями [32].

Применение ASL для оценки *новообразований* головного мозга, наряду со структурными рутинными методиками, позволяет комплексно оценить степень и тяжесть выявленной патологии у пациента. Так, менингиомы предполагают гомогенный гиперперфузионный сигнал с высоким уровнем среднего CBF в сравнении с гетерогенными структурами злокачественных новообразований, характеризующихся неоднородной гиперперфузией или гипоперфузией с низкими значениями среднего CBF [34, 35]. Применение метода pCASL также описано в оценке васкуляризации и дифференциации ангиоматозных и неангиоматозных менингиом [36]. При этом бесконтрастная МР-перфузия может предсказать гистопатологическую плотность сосудов новообразований головного мозга и быть полезна для определения степени злокачественности опухолей глиального ряда и их классификации [37, 38]. Метод pCASL неоднократно верифицирован по данным контрастной МР- и компьютерно-томографической перфузии, показав высокую точность и надежность в визуализации новообразований головного мозга. Однако при низких скоростях потока кро-

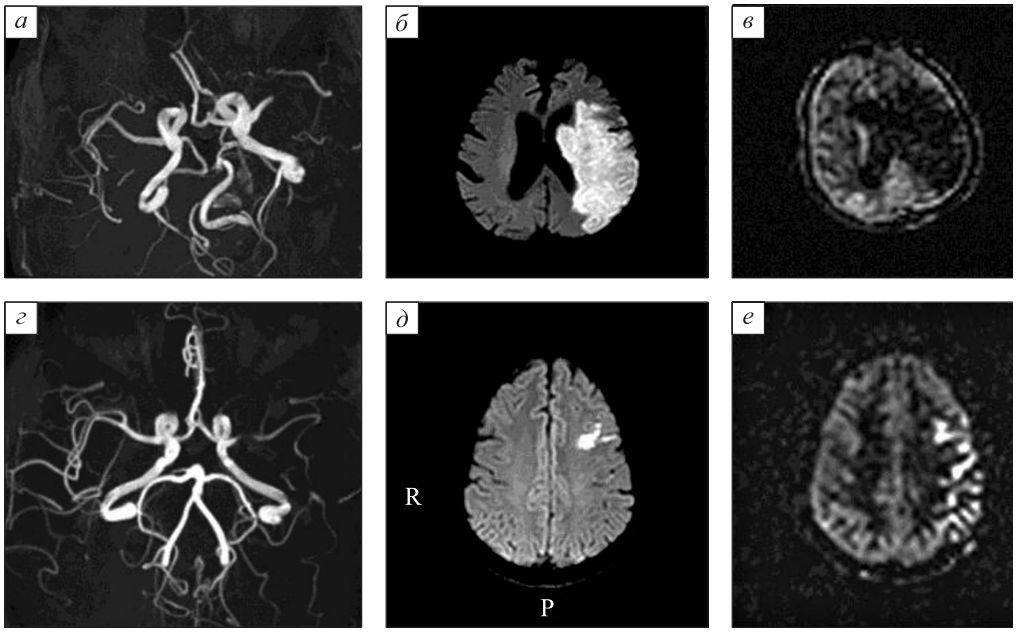


Рис. 1. *Два пациента с ишемическим инсультом в левой средней мозговой артерии (первый – а, б, в, второй – г, д, е). Времяпролетная ангиограмма (а, г) демонстрирует окклюзию левого сегмента M1, что также отражено на диффузионно-взвешенных изображениях (diffusion-weighted imaging, DWI) (б, г). Изображение ASL с временем задержки после маркировки (post-labeling delay, PLD) 2000 мс у первого пациента с выпадением сигнала (в), у второго пациента с гиперинтенсивными артериальными транзиторными артефактами из-за наличия коллатералей (е) [29] (по лицензии CC-BY)*

Fig. 1. *Two patients with ischemic stroke in the left middle cerebral artery territory (first patient – а, б, в, second patient – г, д, е). Time-of-flight angiography (а, г) demonstrates occlusion of the left M1 segment, consistent with diffusion-weighted imaging findings (б, г). ASL images with post-labeling delay (PLD) 2000 ms show signal dropout in the first patient (в) and hyperintense arterial transit artifacts due to collateral flow in the second patient (е) [29] (licensed under CC-BY)*

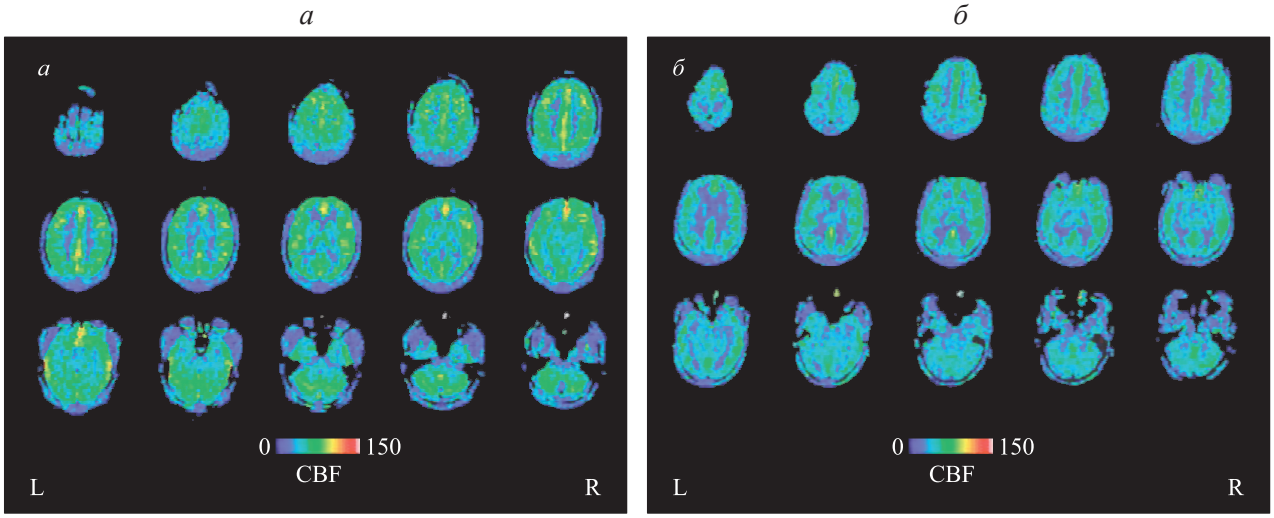


Рис. 2. *Карта церебральной перфузии здорового добровольца 35 лет (а) и пациента с рассеянным склерозом 34 лет (б). Церебральная перфузия диффузно снижается у больного рассеянным склерозом по сравнению со здоровым добровольцем [33] (по лицензии CC-BY)*

Fig. 2. *Cerebral perfusion maps in a 35-year-old healthy volunteer (a) and a 34-year-old patient with multiple sclerosis (б). Diffuse reduction of cerebral perfusion is observed in the multiple sclerosis patient compared to the healthy volunteer [33] (licensed under CC-BY)*

ви происходит недооценка микроциркуляторного русла опухоли (рис. 3), такие же выводы получены в педиатрической практике онкологических заболеваний головного мозга [39, 40].

Метод pCASL позволяет идентифицировать эпилептогенный очаг в головном мозге с достоверностью около 70 %, при этом уточняется, что в клинической практике для комплексной оценки состояния пациента необходимо дополнять исследование другими методиками, а также данными анамнеза и электроэнцефалографии [41]. По результатам бесконтрастной МР-перфузии также получено снижение постиктальной перфузии головного мозга, что позволяет выявлять зоны эпилептогенной активности, в том числе для оперативного планирования [42]. В неотложных эпилептических состояниях pCASL (рис. 4) может использоваться в связи с легкой доступностью и неинвазивностью метода, давая возможность осуществить раннюю диагностику заболевания и скорректировать тактику лечения [43].

Проведение диагностики методом бесконтрастной МР-перфузии у пациентов с *мигренью* позволяет надежно определить формирование гипо- или гиперперфузионных очагов в затылочной области головного мозга [44]. В литературе представлено, что проявление нарушений перфузии отмечается во время приступов мигрени с аурой, при этом перфузия достоверно не изменяется при приступах мигрени без ауры и в межприступные периоды [45, 46]. Функционально активные зоны головного мозга, связанные с восприятием и интеграцией информации, обработкой эмоций, боли и зрительных данных, больше подвержены изменению перфузии по данным pCASL, что требует дальнейших изучений [47].

Метод pCASL обладает высокой надежность и имеет сильную прямую корреляцию с данными, получаемыми при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с синдромом и *болезнью Мойя-Мойя*. При этом ASL

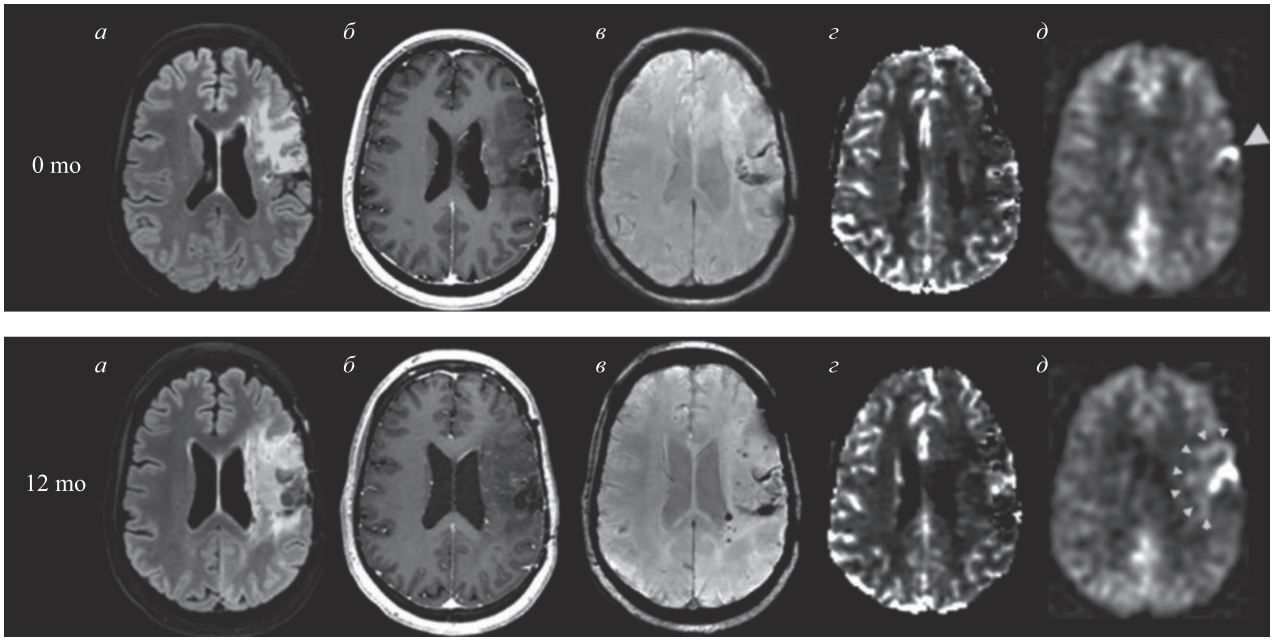


Рис. 3. *40-летняя пациентка с резецированной анапластической астроцитомой III степени левой лобно-теменной области. Изображения FLAIR (а), постконтрастные (б), SWI (в), перфузия DSC (г) и ASL (д) на момент исследования (верхний ряд) и через 12 месяцев (нижний ряд). Изначально ASL выявляет очаг гиперперфузии по краю резекционной полости (желтая стрелка), подозрительный на рецидив, несмотря на отсутствие изменений на FLAIR и постконтрастных снимках. Через 12 месяцев отмечается прогрессирование по данным ASL (желтые стрелки), тогда как DSC остается малоинформативным в обоих случаях [29] (по лицензии CC-BY)*

Fig. 3. *A 40-year-old female with resected left frontoparietal anaplastic astrocytoma (WHO grade III). FLAIR (a), post-contrast (б), SWI (в), DSC perfusion (г), and ASL perfusion (д) images at baseline (top row) and 12-month follow-up (bottom row). Initial ASL demonstrates focal hyperperfusion along the resection margin (yellow arrowhead), suspicious for recurrence despite unremarkable FLAIR and post-contrast findings. At 12 months, ASL shows interval progression (yellow arrowheads), while DSC perfusion remains non-diagnostic in both examinations [29] (licensed under CC-BY)*

позволяет не только прогнозировать наличие и интенсивность коллатерального кровотока, но и оценивать состояние пациента после реваскуляризации, что может быть полезным дополнением к рутинному клиническому МР-наблюдению [48–50].

У пациентов с идиопатической нормотензивной *гидроцефалией* наблюдается диффузная гипоперфузия интактных областей головного мозга по данным pCASL, более выраженная в перивентрикулярном белом веществе, базальных ганглиях и таламусе. Механизм снижения регионального кровотока, вероятно, многофакторный. Одна из гипотез состоит в том, что трансэпендимальное прохождение цереброспинальной жидкости в паренхиму приводит к изменению направления тока интерстициальной жидкости, инициируя локальный отек в перивентрикулярной области [51]. При этом накопление интерстициальной жидкости может вызвать локальную компрессию мелких сосудов и снизить выведение вазоактивных метаболитов, а снижение CBF в таламусе и чечевицеобразном ядре может быть косвенным результатом перивентрикулярного отека белого вещества за счет поражения снабжающих перфоратных артерий. Измерение уровня CBF можно использовать в практике в качестве неинвазивного метода косвенной оценки внутричерепного давления, однако это требует дальнейших исследований [52, 53].

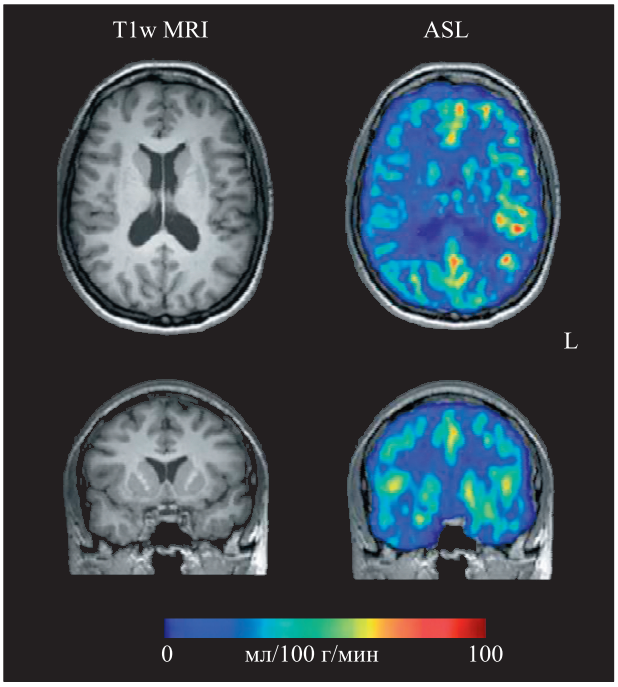


Рис. 4. *Карта церебрального кровотока в межприступный период, демонстрирующая гипоперфузию в правой лобно-височной области у пациента с эпилепсией без структурных изменений на МРТ. Клинические данные, электроэнцефалография и межприступная позитронно-эмиссионная томография (не показаны) указывают на правостороннюю лобно-височную локализацию эпилептогенной зоны и гипометаболизм в височной доле [29] (по лицензии CC-BY)*

Fig. 4. *Interictal cerebral blood flow map demonstrating right frontotemporal hypoperfusion in a patient with epilepsy without structural changes on MRI. Clinical data, electroencephalography, and interictal positron emission tomography (not shown) localize the epileptogenic zone to the right frontotemporal region with corresponding temporal lobe hypometabolism [29] (licensed under CC-BY)*

Дополнительные области применения ASL

Перфузия миокарда. Метод ASL активно развивается в диагностике ишемической болезни сердца, однако существует ряд трудностей: сложность маркировки крови из-за извитости коронарных артерий, дыхательные и динамические артефакты, ограниченное время сканирования, что создает необходимость применения респираторной и ЭКГ-синхронизации. Полученные результаты хорошо коррелируют с полученными с помощью позитронно-эмиссионной томографии, выявляя снижение перфузии миокарда при ишемической болезни сердца. Авторы отмечают, что применение последовательностей PASL, vs-ASL позволяет повысить эффективность маркирования и получить более надежные результаты [54].

Традиционно *перфузию легких* оценивают с помощью сцинтиграфии или компьютерной томографии с контрастом, однако эти методы связаны с ионизирующим излучением, что ограничивает их применение у детей и при динамическом наблюдении. Основные сложности использования метода ASL включают низкий сигнал из-за малой плотности протонов водорода в легких, артефакты на границе воздух–ткань, а также влияние дыхательных и сердечных динамических артефактов. Для повышения точности применяют синхронизацию с дыхательными движениями, а также ЭКГ-синхронизацию с установкой плоскости маркирования на уровне легочной артерии. Современные последовательности ASL, оптимизированные по супрессии фона и техническим параметрам, позволяют проводить исследования легких менее чем за 5 мин, что открывает перспективы диагностики различных перфузионных нарушений [55].

Перфузия плаценты является ключевым показателем для оценки состояния фетоплацентар-

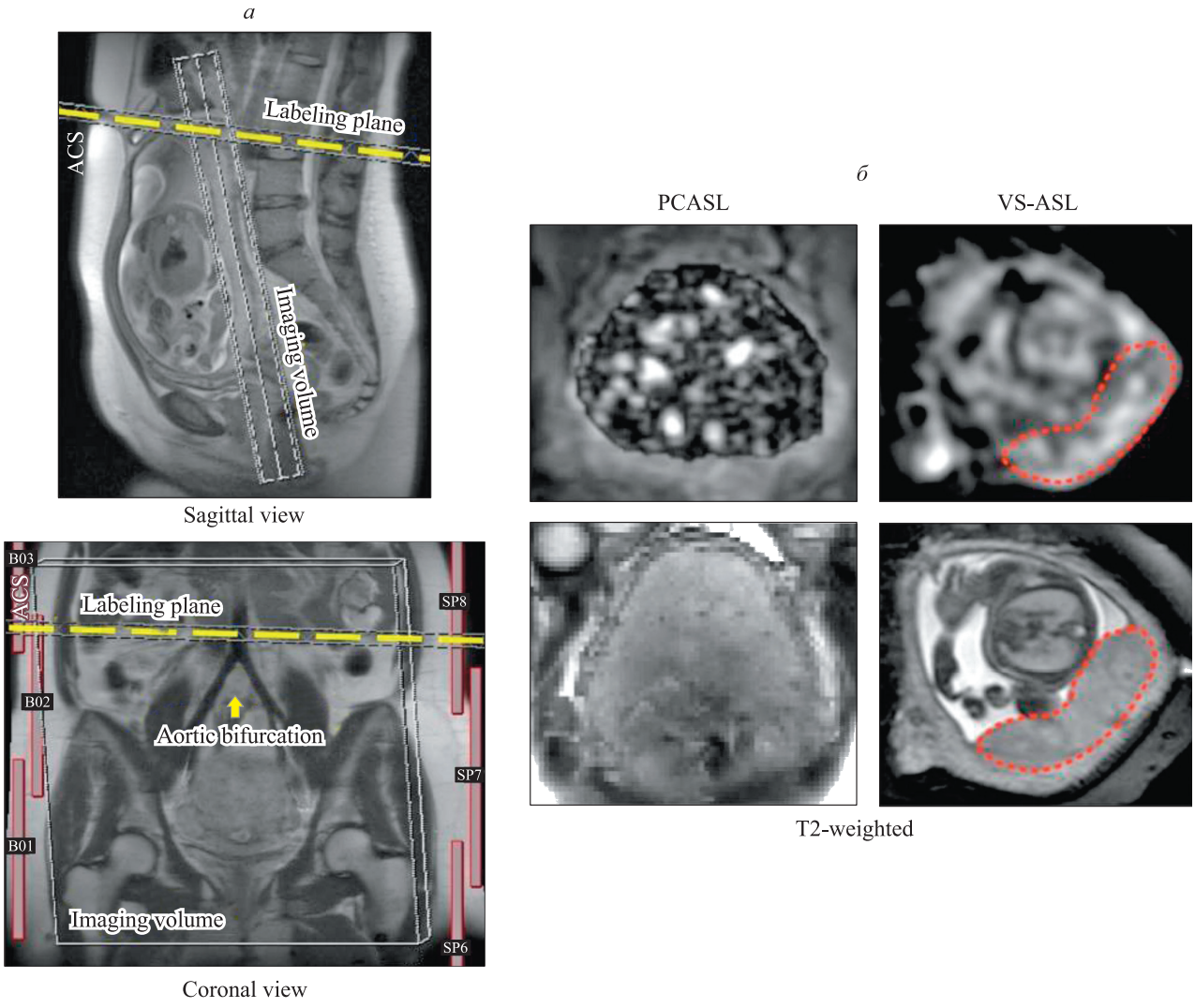


Рис. 5. *Планирование pCASL на область плаценты (а); изображения, полученные с использованием pCASL (слева сверху) и vs-ASL (справа сверху) с соответствующими T2-взвешенными изображениями (снизу) (б) [56, 57] (по лицензии CC-BY)*

Fig. 5. *Placental pCASL imaging planning (a); comparative pCASL (upper left) and VS-ASL (upper right) perfusion images with corresponding T2-weighted anatomical references (below) (б) [56, 57] (licensed under CC-BY)*

ного комплекса во время беременности. Основная проблема – определение оптимальной зоны маркирования из-за сложной анатомии маточного кровотока. Современные работы применяют pCASL с маркированием на уровне бифуркации аорты. Альтернативный метод vs-ASL показывает более высокое SNR и возможность комбинации с T2*-картированием для одновременной оценки перфузии и оксигенации. Эти методы (рис. 5) позволяют выявлять ранние признаки плацентарной дисфункции [56].

Метод ASL позволяет оценить общую и регионарную *перфузию печени*, что важно для диагностики цирроза, портальной гипертензии и других патологий. Основные сложности включают анатомические вариации сосудов и необходимость раздельного маркирования артериального и венозного потоков [58]. В исследованиях применяют различные подходы: CASL с раздельным маркированием аорты и селезеночной вены, pCASL с разным положением плоскости маркирования для селективной оценки артериального и портального кровотока. Наибольшие трудности возникают при измерении артериального компонента из-за низкого сигнала. Современные методы с фоновой супрессией и мультизадержками позволяют улучшить точность измерений (рис. 6), однако в данном направлении необходимы дальнейшие исследования [59].

*Перфузия поджелудочной железы***.** Примене-

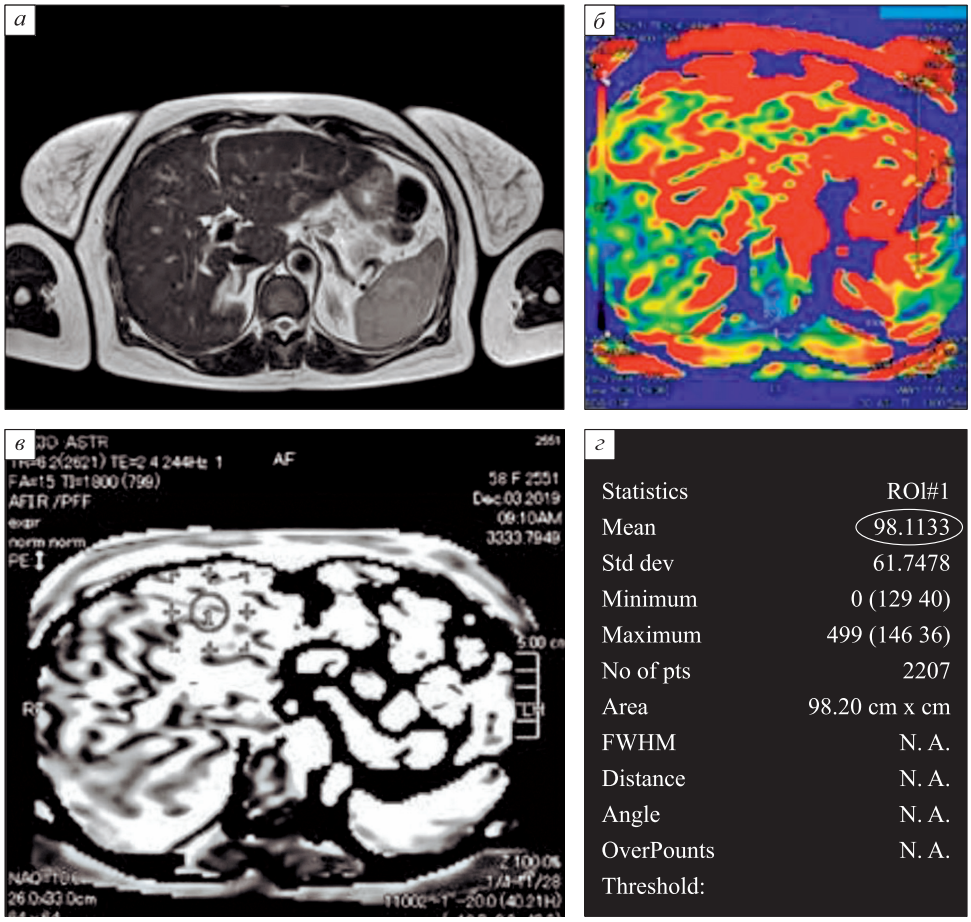


***Рис. 6**. Алгоритм построения статистических карт ASL-перфузии печени при МРТ у пациента с вирусным гепатитом С: МР-картина структуры печени, Т2-ВИ (а); совмещение перфузионных данных печени с МР-данными (качественная характеристика) (б); выбор «зоны интереса» для получения количественного показателя (в); статистическая карта ASL-перфузии печени (печеночный кровоток составляет 98 мл на 100 г ткани в минуту) (г) [60] (по лицензии CC-BY)*

***Fig. 6.** Algorithm for generating statistical ASL perfusion maps of the liver in an HCV patient: T2-weighted MR image showing liver architecture (a); fusion of perfusion data with anatomical MR images (qualitative analysis) (б); region-of-interest selection for quantitative assessment(в); statistical ASL perfusion map (hepatic blood flow is 98 ml per 100 g tissue per minute) (г) [60] (licensed under CC-BY)*

ние метода ASL в брюшной полости затруднено из-за наличия воздушных карманов в окружающих петлях кишечниках, перистальтических и дыхательных движений. При этом неоднородность бассейнов кровоснабжения затрудняет диагностику перфузии тканей, также поджелудочная железа имеет очень короткое время продольной релаксации, что приводит к быстрому снижению сигнала ASL на протяжении исследования [61]. В работе [62] оценена перфузия поджелудочной железы до и после стимуляции секретином у условно здоровых добровольцев [62]. Использование ASL для измерения кровотока в поджелудочной железе в ответ на введение глюкозы и может быть полезно для характеристики нарушений регуляции ее уровня [63]. Однако клиническое применение данного метода еще продолжает изучаться.

Перфузия почек. Применение метода pCASL на уровне брюшной полости наиболее хорошо изучено в оценке кортикальной перфузии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), а также функциональной активности после аллотрансплантации органа. Так, показатели почечной перфузии были значительно ниже (в пределах 50 %) у больных ХБП по сравнению с контрольной группой и коррелировали со скоростью клубочковой фильтрации, что подтверждает возможность использования перфузионной ASL

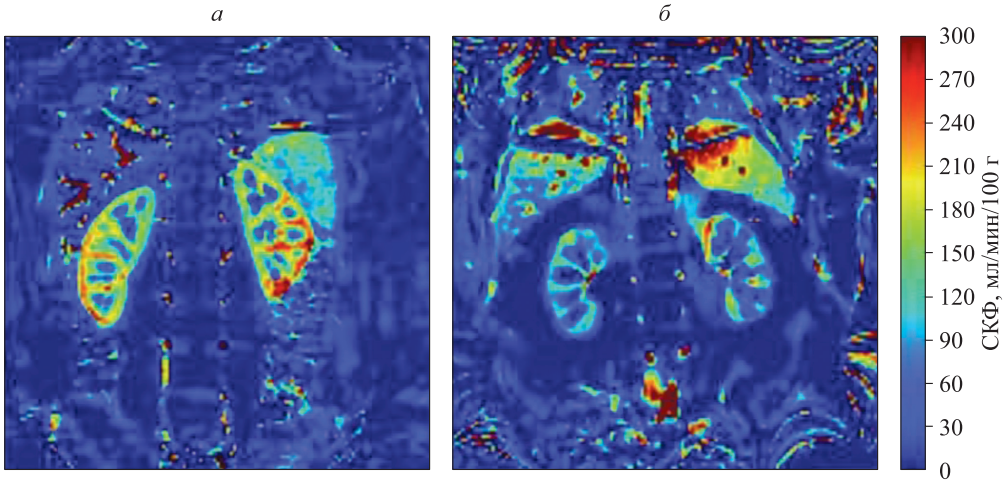


Рис. 7. *Тепловая карта ренальной перфузии ASL здорового добровольца (а) и больного ХБП с достоверным снижением кровотока [66] (по лицензии CC-BY)*

Fig. 7.*. Renal ASL perfusion heat map of healthy volunteer (а) and chronic kidney disease patient (б), demonstrating significant perfusion reduction [66] (licensed under CC-BY)*

при оценке ХБП для выявления ранних маркеров прогрессирования [64]. У пациентов после аллотрансплантации почки медуллярная перфузия по данным pCASL была значимо ниже по сравнению с контрольной группой. При этом кортикальная перфузия (рис. 7) коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации как у нативной, так и у трансплантированной почки, что потенциально позволяет трактовать функциональное состояние органа [65].

Перспективы развития ASL

Одним из развивающихся направлений ASL-перфузии является применение искусственного интеллекта. Алгоритмы глубокого машинного обучения успешно обрабатывают изображения перфузии ASL и показывают лучшую производительность по сравнению с обычными методами анализа, независимо от МР-томографа, схем маркирования, считывания и наличия патологических состояний [67]. При этом pCASL в сочетании с алгоритмом машинного обучения обеспечивает многообещающий подход для содействия принятия решений об эндоваскулярном лечении пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде и тесной корреляции полученных данных с результатами рутинных контрастных компьютерно-томографических методов [68].

Простая в вычислительном отношении шестислойная нейронная сеть обладает большим потенциалом в области улучшения диагностики инсульта [69]. Возможности машинного обучения демонстрируют новые перспективы для отделения шума или артефактов в изображениях, что может существенно повысить эффективность получения результатов [70], и использование их возможностей в методике pCASL позволяет с высокой точностью проводить автоматизированную функциональную классификацию стадий болезни Альцгеймера, выделять подтипы болезни Паркинсона и церебральной болезни мелких сосудов [71–73]. Применение искусственного интеллекта для анализа перфузии почек методом pCASL позволяет проводить автоматизированную сегментацию и процесс подсчета количественных значений [74]. В отдельных исследованиях представлены возможности диагностики расстройств аутического спектра с точностью 84,3 % на основе объективных изменений значений перфузии в нижней лобной и верхней затылочной извилинах по данным pCASL и модели машинного обучения на основе сети функциональных связей случайного вектора [75].

В методологическом аспекте современные тенденции развития ASL-перфузии связаны с несколькими ключевыми направлениями. Во-первых, это совершенствование технических параметров исследования – разработка новых схем маркирования, позволяющих увеличить отношение сигнал/шум и уменьшить артефакты. В частности, появляются гибридные методики, сочетающие преимущества pCASL и vs-ASL, что особенно актуально для оценки перфузии в условиях патологических изменений сосудистого русла. Во-вторых, отмечается тенденция к стан-

дартизации протоколов исследования и методов количественного анализа. Разрабатываются унифицированные подходы к постобработке данных, что особенно важно для многоцентровых исследований и внедрения ASL в рутинную клиническую практику. В этом контексте особое значение приобретают автоматизированные системы анализа, основанные на искусственном интеллекте [76]. Третьим перспективным направлением является расширение областей клинического применения ASL. Помимо традиционного использования в неврологии метод находит все большее применение в других анатомических областях, а также в педиатрической практике благодаря отсутствию необходимости в контрастировании [77].

Особого внимания заслуживают разработки в области мультимодальной визуализации, где ASL комбинируется с другими МР-методиками (диффузионно-тензорной, функциональной МРТ). Такой интегративный подход позволяет получить комплексную информацию о структурно-функциональном состоянии тканей, что особенно ценно при изучении нейродегенеративных процессов [78]. Совершенствование аппаратного обеспечения, включая использование МРТ с повышенной индукцией магнитного поля (7 Тл и более), позволяет добиться лучшего пространственного разрешения и сократить время исследования [79]. Параллельно развиваются методы ускоренного сканирования, такие как параллельная реконструкция. Важным трендом является разработка специализированных ASL-протоколов для конкретных клинических задач, например, для оценки коллатерального кровотока при хронической ишемии или для дифференциальной диагностики рецидива опухоли и лучевого некроза [80]. Представленные в научной литературе тенденции демонстрируют потенциально высокие диагностические возможности метода в клинических исследованиях.

Заключение

Метод ASL-перфузии представляет собой перспективное направление в диагностике функциональных нарушений при различных патологиях, сочетая неинвазивность, отсутствие необходимости контрастирования и высокую информативность. Несмотря на существующие ограничения pCASL, vs-ASL и гибридных методик, их активное развитие значительно расширяет диагностические возможности метода. Перспективы развития ASL, связанные с технической и методологической оптимизацией, а также с внедрением искусственного интеллекта на этапах обработки открывают новые возможности для применения в научных и клинических целях. Таким образом, ASL-перфузия продолжает развиваться как универсальный инструмент функциональной диагностики, сочетающий научную ценность и клиническую практичность. Дальнейшие исследования должны быть направлены на преодоление текущих ограничений и интеграцию метода в рутинную клиническую практику.

Список литературы / References

1. Clement P., Petr J., Dijsselhof M., Padrela B., Pasternak M., Dolui S., Jarutyte L., Pinter N., Hernandez-Garcia L., Jahn A. Kuijer J., Barkhof F., Mutsaerts H., Keil V. A Beginner's Guide to Arterial Spin Labeling (ASL) image processing. *Front. Radiol.* 2022;14(2):929533. doi: 10.3389/fradi.2022.929533

2. Alsop D., Detre J., Golay X., Günther M., Hendrikse J., Hernandez-Garcia L., Lu H., Mac-Intosh B., Parkes L., Smits M., van Osch M., Wang D., Wong E., Zaharchuk G. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn. Reson. Med.* 2015;73(1):102–116. doi: 10.1002/mrm.25197

3. Bayraktar E., Duygulu G., Çetinoglu Y. Comparison of ASL and DSC perfusion methods in the evaluation of response to treatment in patients with a history of treatment for malignant brain tumor. *BMC Med. Imaging.* 2024;24:70. doi: 10.1186/s12880-024-01249-w

4. Huang Y., Liu H., Lee J., Yang J., Weng H. Comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in patients with acute stroke. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69085. doi: 10.1371/journal.pone.0069085

5. Станкевич Ю.А., Попов В.В., Василькив Л.М., Тулупов А.А. Динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2024;13(1):28–35. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35

Stankevich Yu.A., Popov V.V., Vasil'kiv L.M., Tulupov A.A. Dynamic assessment of microcirculatory changes in the brain in the early post-stroke period using non-contrast perfusion MRI data. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(1):28–35. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35

6. Hernandez-Garcia L., Aramendía-Vidaurreta V., Bolar D.., Dai W., Fernández-Seara M., Guo J., Madhuranthakam A., Mutsaerts H., Petr J., Qin Q., Schollenberger J., Suzuki Y., Taso M., Thomas D., van Osch M., Woods J., Zhao M., Yan L., Wang Z., Zhao L., Okell T. Recent technical

developments in ASL: A review of the state of the art. *Magn. Reson. Med.* 2022;88(5):2021–2042. doi: 10.1002/mrm.29381

7. Verclytte S., Fisch O., Colas L. ASL and susceptibility-weighted imaging contribution to the management of acute ischaemic stroke. *Ins. Imag.* 2017;8:91–100. doi: 10.1007/s13244-016-0529-y

8. Iutaka T., de Freitas M.B.., Omar S.S., Scortegagna F.A., Nael K., Nunes R.H. Arterial Spin Labeling: Techniques, Clinical Applications, and Interpretation. *Radiographics.* 2023;43(1):e220088. doi: 10.1148/rg.220088

9. Lovblad K.O., Montandon M.L., Viallon M., Rodriguez C., Toma S., Golay X. Arterial spin-labeling parameters influence signal variability and estimated regional relative cerebral blood flow in normal aging and mild cognitive impairment: FAIR versus PICORE techniques. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2015;36(7):1231–1236. doi: 10.3174/ajnr.A4291

10. Woods J.G., Schauman S.S., Chiew M., Chappell M.A., Okell T.W. Time-encoded pseudo-continuous arterial spin labeling: Increasing SNR in ASL dynamic angiography. *Magn. Reson. Med.* 2023;89(4):1323–1341. doi: 10.1002/mrm.29491

11. Lu J., Zhao G. Research applications of cerebral perfusion magnetic resonance imaging (MRI) in neuroscience. In: PET/MR: Functional and Molecular Imaging of Neurological Diseases and Neurosciences. Ed. J. Lu. Singapore: Springer, 2023. P. 79–92. doi: 10.1007/978-981-19-9902-4_4

12. Aracki-Trenkic A., Law-Ye B., Radovanovic Z., Stojanov D., Dormont D., Pyatigorskaya N. ASL perfusion in acute ischemic stroke: The value of CBF in outcome prediction. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;194:105908. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105908

13. de la Pena M.J., Pena I.C., Garcia P.G., Gaviln M.L., Malpica N., Rubio M., González R., Vega V. Early perfusion changes in multiple sclerosis patients as assessed by MRI using arterial spin labeling. *Acta Radiol. Open.* 2019;8(12):2058460119894214. doi: 10.1177/2058460119894214

14. Ningning D., Haopeng P., Xuefei D., Wenna C., Yan R., Jingsong W., Chengjun Y., Zhenwei Y., Xiaoyuan F. Perfusion imaging of brain gliomas using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density in MRI-guided biopsies. *Neuroradiology.* 2017;59(1):5–59. doi: 10.1007/s00234-016-1756-0

15. Taso M., Aramendía-Vidaurreta V., Englund E.K., Franklin S., Madhuranthakam A., Martirosian P., Nayak K.S., Qin Q., Shao X., Thomas D.L. ISMRM Perfusion Study Group. Update on state-of-the-art for arterial spin labeling (ASL) human perfusion imaging outside of the brain. *Magn. Reson. Med.* 2023;89(5):1754–1776. doi: 10.1002/mrm.29609

16. Ling C., Zhang J., Shao X., Bai L., Li Z., Sun Y. Diffusion prepared pseudo-continuous arterial spin labeling reveals blood-brain barrier dysfunction in patients with CADASIL. *Eur. Radiol.* 2023;33(10):6959–6969. doi: 10.1007/s00330-023-09652-7.

17. Qin Q., Alsop D.C., Bolar D.S., Hernandez-Garcia L., Meakin J., Liu D. Velocity-selective arterial spin labeling perfusion MRI: A review of the state of the art and recommendations for clinical implementation. *Magn. Reson. Med.* 2022;88(4):1528–1547. doi: 10.1002/mrm.29371

18. Mouchtouris N., Ailes I., Chang K., Flanders A., Mohamed F., Tjoumakaris S. The impact of mechanical thrombectomy on the blood-brain barrier in patients with acute ischemic stroke: A non-contrast MR imaging study using DP-pCASL and NODDI. *Neuroimage Clin.* 2024;43:103629. doi: 10.1016/j.nicl.2024.103629

19. Wang M., Yang Y., Wang Y., Li M., Zhang J., Zhang B. Vessel-selective 4D MRA based on ASL might potentially show better performance than 3D TOF MRA for treatment evaluation in patients with intra-extracranial bypass surgery: a prospective study. *Eur. Radiol.* 2021;31(7):5263–5271. doi: 10.1007/s00330-020-07503-3

20. Richter V., Helle M., van Osch M.J., Lindner T., Gersing A.S., Tsantilas P. MR imaging of individual perfusion reorganization using superselective pseudocontinuous arterial spin-labeling in patients with complex extracranial steno-occlusive disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2017;38(4):703–711. doi: 10.3174/ajnr.A5090

21. Tang Y., Wang Q., Xie W., Zhao W., Li Z. Territorial arterial spin labeling perfusion imaging in a patient with hyperplastic anterior choroidal artery: A case description. *Quant. Imag. Med. Surg.* 2023;13(9):6329–6333. doi: 10.21037/qims-23-269

22. Tanaka F., Umino M., Maeda M., Nakayama R., Inoue K., Kogue R., Obara M., Sakuma H. Pseudocontinuous arterial spin labeling: Clinical applications and usefulness in head and neck entities. *Cancers (Basel).* 2022;14(16):3872. doi: 10.3390/cancers14163872

23. Aracki-Trenkic A., Law-Ye B., Radovanovic Z., Stojanov D., Dormont D., Pyatigorskaya N. ASL perfusion in acute ischemic stroke: The value of CBF in outcome prediction. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;194:105908. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105908

24. Nam K.W., Kim C.K., Yoon B.W., Hwang I., Sohn C.H. Multiphase arterial spin labeling imaging to predict early recurrent ischemic lesion in acute ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1456. doi: 10.1038/s41598-022-05465-8

25. Huang Y.C., Liu H.L., Lee J.D., Yang J.T., Weng H.H., Lee M., Yeh M.Y., Tsai Y.H. Comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in patients with acute stroke. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69085. doi: 10.1371/journal.pone.0069085

26. Yu S., Liebeskind D.S., Dua S., Wilhalme H., Elashoff D., Qiao X.J., Alger J.R., Sanossian N., Starkman S., Ali L.K. UCLA Stroke Investigators. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015;35(4):630–637. doi: 10.1038/jcbfm.2014.238

27. Yu S., Ma S.J., Liebeskind D.S., Yu D., Li N., Qiao X.J., Shao X., Yan L., Yoo B., Scalzo F. ASPECTS-based reperfusion status on arterial spin labeling is associated with clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018;38(3):382–392. doi: 10.1177/0271678X17697339

28. Fan X., Zuo Z., Lin T., Lai Z., You H., Qu J., Wei J., Liu B., Feng F. Arterial transit artifacts on arterial spin labeling MRI can predict cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: an initial study. *Eur. Radiol.* 2022; 32(9):6145–6157. doi: 10.1007/s00330-022-08755-x

29. Lindner T., Bolar D. Current state and guidance on arterial spin labeling perfusion MRI in clinical neuroimaging. *Magn. Reson. Med.* 2023;89(5):2024–2047. doi: 10.1002/mrm.29572

30. Ota M., Sato N., Nakata Y., Ito K., Kamiya K., Maikusa N., Ogawa M., Okamoto T., Obu S., Noda T., Araki M., Yamamura T., Kunugi H. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn. Reson. Imag.* 2013;31(6):990–5. doi: 10.1016/j.mri.2013.03.016

31. Koudriavtseva T., Plantone D., Renna R., Inglese M. Brain perfusion by arterial spin labeling MRI in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2015;262(7):1769–71. doi: 10.1007/s00415-015-7792-6

32. van Schependom J., Guldolf K., D'hooghe M.B., Nagels G., D'haeseleer M. Detecting neurodegenerative pathology in multiple sclerosis before irreversible brain tissue loss sets in. *Transl. Neurodegener.* 2019;8:37. doi: 10.1186/s40035-019-0178-4

33. Qiao X.J., Kim H.G., Wang D.J.J., Salamon N., Linetsky M., Sepahdari A., Ellingson B.M., Pope W.B. Application of arterial spin labeling perfusion MRI to differentiate benign from malignant intracranial meningiomas. *Eur. J. Radiol*. 2017;97:31–36. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.10.005

34. Mayercik V., Ma M., Holdsworth S., Heit J., Iv M. Arterial spin-labeling MRI identifies hypervascular meningiomas. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2019;213(5):1124–1128. doi: 10.2214/AJR.18.21026

35. Koizumi S., Sakai N., Kawaji H., Takehara Y., Yamashita S., Sakahara H., Baba S., Hiramatsu H., Sameshima T., Namba H. Pseudo-continuous arterial spin labeling reflects vascular density and differentiates angiomatous meningiomas from non-angiomatous meningiomas. *J. Neurooncol*. 2015;121(3):549–556. doi: 10.1007/s11060-014-1666-0

36. Ningning D., Haopeng P., Xuefei D., Wenna C., Yan R., Jingsong W., Chengjun Y., Zhenwei Y., Xiaoyuan F. Perfusion imaging of brain gliomas using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density in MRI-guided biopsies. *Neuroradiology.* 2017;59(1):51–59. doi: 10.1007/s00234-016-1756-0

37. Abdel Razek A.K., Talaat M., El-Serougy L., Gaballa G., Abdelsalam M. Clinical Applications of Arterial Spin Labeling in Brain Tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2019;43(4):525–532. doi: 10.1097/RCT.0000000000000873

38. Yeom K.W., Mitchell L.A., Lober R.M., Barnes P.D., Vogel H., Fisher P.G., Edwards M.S. Arterial spin-labeled perfusion of pediatric brain tumors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014;35(2):395–401. doi: 10.3174/ajnr.A3670

39. Troudi A., Tensaouti F., Baudou E., Péran P., Laprie A. Arterial spin labeling perfusion in pediatric brain tumors: A review of techniques, quality control, and quantification. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4734. doi: 10.3390/cancers14194734

40. Kim B.S., Lee S.T., Yun T.J., Lee S.K., Paeng J.C., Jun J., Kang K.M., Choi S.H., Kim J.H., Sohn C.H. Capability of arterial spin labeling MR imaging in localizing seizure focus in clinical seizure activity. *Eur. J. Radiol.* 2016;85(7):1295–1303. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.015

41. Farrell J.S., Gaxiola-Valdez I., Wolff M.D., David L.S., Dika H.I., Geeraert B.L., Rachel Wang X., Singh S., Spanswick S.C. Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. *Elife.* 2016;5:e19352. doi: 10.7554/eLife.19352

42. Xu Y., Tan G., Chen D. Arterial spin labeling perfusion MRI applications in drug-resistant epilepsy and epileptic emergency. *Acta Epileptologica.* 2020;5:23. doi: 10.1186/s42494-023-00134-3

43. Corno S., Giani L., Laganà M.M., Baglio F., Mariani C., Pantoni L., Lovati C. The brain effect of the migraine attack: an ASL MRI study of the cerebral perfusion during a migraine attack. *Neurol. Sci.* 2018;39(1):73–74. doi: 10.1007/s10072-018-3346-x

44. Russo A., Silvestro M., Tessitore A., Orologio I., de Rosa A.P., de Micco R., Tedeschi G., Esposito F., Cirillo M. Arterial spin labeling MRI applied to migraine: current insights and future perspectives. *J. Headache Pain.* 2023;24(1):71. doi: 10.1186/s10194-023-01597-y

45. Fu T., Liu L., Huang X., Zhang D., Gao Y., Yin X., Lin H., Dai Y., Wu X. Cerebral blood flow alterations in migraine patients with and without aura: An arterial spin labeling study. *J. Headache Pain.* 2022;23(1):131. doi: 10.1186/s10194-022-01501-0

46. Zhang D., Huang X., Mao C., Chen Y., Miao Z., Liu C., Xu C., Wu X., Yin X. Assessment of normalized cerebral blood flow and its connectivity with migraines without aura during interictal periods by arterial spin labeling. *J. Headache Pain.* 2021;22(1):72. doi:

10.1186/s10194-021-01282-y

47. Quon J.L., Kim L.H., Lober R.M., Maleki M., Steinberg G.K., Yeom K.W. Arterial spin-labeling cerebral perfusion changes after revascularization surgery in pediatric moyamoya disease and syndrome. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2019;23(4):486–492. doi: 10.3171/2018.11.PEDS18498

48. Yuxue S., Yan W., Bingqian X., Hao L., Chaoyue L. Arterial spin labeling for moyamoya angiopathy: A preoperative and postoperative evaluation method. *Transl Neurosci.* 2023;14(1):20220288. doi: 10.1515/tnsci-2022-0288

49. Zaharchuk G., Do H.M., Marks M.P., Rosenberg J., Moseley M.E., Steinberg G.K. Arterial spin-labeling MRI can identify the presence and intensity of collateral perfusion in patients with moyamoya disease. *Stroke.* 2011;42(9):2485–2491. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.616466

50. Virhammar J., Laurell K., Ahlgren A., Larsson E.M. Arterial spin-labeling perfusion MR imaging demonstrates regional CBF decrease in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2017;38(11):2081–2088. doi: 10.3174/ajnr.A5347

51. Bagatto D., Tereshko Y., Piccolo D., Fabbro S., de Colle M.C., Morassi M., Belgrado E., Lettieri C., Gigli G.L., Valente M., Skrap M., D'Agostini S., Tuniz F. Clinical applicability of arterial spin labeling magnetic resonance imaging in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective preliminary study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2023;227:107645. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107645

52. Yeom K.W., Lober R.M., Alexander A., Cheshier S.H., Edwards M.S. Hydrocephalus decreases arterial spin-labeled cerebral perfusion. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014;35(7):1433–1439. doi: 10.3174/ajnr.A3891

53. Kober F., Jao T., Troalen T., Nayak K.S. Myocardial arterial spin labeling. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2016;18:22. doi: 10.1186/s12968-016-0235-4

54. Seith F., Pohmann R., Schwartz M., Küstner T., Othman A.E., Kolb M., Scheffler K., Nikolaou K., Schick F., Martirosian P. Imaging pulmonary blood flow using pseudocontinuous arterial spin labeling (PCASL) with balanced steady-state free-precession (bSSFP) readout at 1.5 T. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2020;52(6):1767–1782. doi: 10.1002/jmri.27276

55. Zun Z., Zaharchuk G., Andescavage N.N., Donofrio M.T., Limperopoulos C. Non-invasive placental perfusion imaging in pregnancies complicated by fetal heart disease using velocity-selective arterial spin labeled MRI. *Sci. Rep.* 2017;7(1):16126. doi: 10.1038/s41598-017-16461-8

56. Shao X., Liu D., Martin T., Chanlaw T., Devaskar S.U., Janzen C., Murphy A.M., Margolis D., Sung K., Wang D.J.J. Measuring human placental blood flow with multidelay 3D GRASE pseudocontinuous arterial spin labeling at 3T. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018;47(6):1667–1676. doi: 10.1002/jmri.25893

57. Zun Z., Zaharchuk G., Andescavage N.N., Donofrio M.T., Limperopoulos C. Non-invasive placental perfusion imaging in pregnancies complicated by fetal heart disease using velocity-selective arterial spin labeled MRI. *Sci. Rep.* 2017;7(1):16126. doi: 10.1038/s41598-017-16461-8

58. Bradley C.R., Cox E.F., Scott R.A., James M.W., Kaye P., Aithal G.P., Francis S.T., Guha I.N. Multi-organ assessment of compensated cirrhosis patients using quantitative magnetic resonance imaging. *J. Hepatol.* 2018;69(5):1015–1024. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.037

59. Palaniyappan N., Cox E., Bradley C., Scott R., Austin A., O'Neill R., Ramjas G., Travis S., White H., Singh R. Non-invasive assessment of portal hypertension using quantitative magnetic resonance imaging. *J. Hepatol.* 2016;65(6):1131–1139. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.021

60. Симакина Е.Н., Морозова Т.Г. Диагностическая роль ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии в оценке риска развития портальной гипертензии у пациентов с вирусными гепатитами. *Мед. алфавит.* 2021;(20):38–43. doi: 10.33667/2078-5631-2021-20-38-43

Simakina E.N., Morozova T.G. The diagnostic role of ASL liver perfusion in magnetic resonance imaging in assessing the risk of developing portal hypertension in patients with viral hepatitis. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2021;(20):38–43. [In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-20-38-43

61. Taso M., Aramendía-Vidaurreta V., Englund E.K., Francis S., Franklin S., Madhuranthakam A.J., Martirosian P., Nayak K.S., Qin Q., Shao X., Thomas D.L. ISMRM Perfusion Study Group. Update on state-of-the-art for arterial spin labeling (ASL) human perfusion imaging outside of the brain. *Magn. Reson. Med.* 2023;89(5):1754–1776. doi: 10.1002/mrm.29609

62. Schawkat K., Ith M., Christe A., Kühn W., Chittazhathu Y., Bains L., Runge V.M., Heverhagen J.T. Dynamic non-invasive ASL perfusion imaging of a normal pancreas with secretin augmented MR imaging. *Eur. Radiol.* 2018;28(6):2389–2396. doi: 10.1007/s00330-017-5227-8

63. Taso M., Papadopoulou F., Smith M.P., Tsai L.L., Mortele K.J., Alsop D.C. Pancreatic perfusion modulation following glucose stimulation assessed by noninvasive arterial spin labeling (ASL) MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020;51(3):854–860. doi: 10.1002/jmri.26899

64. Li L.P., Tan H., Thacker J.M., Li W., Zhou Y., Kohn O., Sprague S.M., Prasad P.V. Evaluation of renal blood flow in chronic kidney disease using arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging. *Kidney Int. Rep.* 2017;2(1):36–43. doi: 10.1016/j.

ekir.2016.09.003

65. Artz N.S., Sadowski E.A., Wentland A.L., Grist T.M., Seo S., Djamali A., Fain S.B. Arterial spin labeling MRI for assessment of perfusion in native and transplanted kidneys. *Magn. Reson. Imaging.* 2011;29(1):74–82. doi: 10.1016/j.mri.2010.07.018

66. Li L.P., Tan H., Thacker J.M., Li W., Zhou Y., Kohn O., Sprague S.M., Prasad P.V. Evaluation of renal blood flow in chronic kidney disease using arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging. *Kidney Int. Rep.* 2017;2(1):36–43. doi: 10.1016/j.ekir.2016.09.003

67. Kim K.H., Choi S.H., Park S.H. Improving arterial spin labeling by using deep learning. *Radiology.* 2018;287(2):658–666. doi: 10.1148/radiol.2017171154

68. Wang K., Shou Q., Ma S.J., Liebeskind D., Qiao X.J., Saver J., Salamon N., Kim H., Yu Y., Xie Y., Zaharchuk G., Scalzo F., Wang D.J.J. Deep learning detection of penumbral tissue on arterial spin labeling in stroke. *Stroke.* 2020;51(2):489–497. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027457

69. Vincent N., Stier N., Yu S., Liebeskind D.S., Wang D.J., Scalzo F. Detection of hyperperfusion on arterial spin labeling using deep learning. *Proc. IEEE Int. Conf. Bioinformatics Biomed.* 2015;2015:1322–1327. doi: 10.1109/BIBM.2015.7359870.

70. Wang Z. Arterial spin labeling perfusion MRI signal processing through traditional methods and machine learning. Investig. *Magn. Reson. Imaging.* 2022;26(4):220–228. doi: 10.13104/imri.2022.26.4.220

71. Collij L.E., Heeman F., Kuijer J.P., Ossenkoppele R., Benedictus M.R., Miller C., Verfaillie S.C., Sanz-Arigita E.J., van Berckel B.N., van der Flier W.M. Application of machine learning to arterial spin labeling in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Radiology.* 2016;281(3):865–875. doi: 10.1148/radiol.2016152703

72. Xiong J., Zhu H., Li X., Hao S., Zhang Y., Wang Z., Xi Q. Auto-classification of Parkinson's disease with different motor subtypes using arterial spin labelling MRI based on machine learning. *Brain Sci.* 2023;13(11):1524. doi: 10.3390/brainsci13111524

73. Lu W., Yu C., Wang L., Wang F., Qiu J. Perfusion heterogeneity of cerebral small vessel disease revealed via arterial spin labeling MRI and machine learning. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103165. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103165

74. Oyarzun-Domeno A., Cia I., Echeverria-Chasco R., Fernandez-Seara M.A., Martin-Moreno P.L., Garcia-Fernandez N., Bastarrika G., Navallas J., Villanueva A. A deep learning image analysis method for renal perfusion estimation in pseudo-continuous arterial spin labelling MRI. *Magn. Reson. Imaging.* 2023;104:39–51. doi: 10.1016/j.mri.2023.09.007

75. Liu M., Yu W., Xu D., Wang M., Peng B., Jiang H., Dai Y. Diagnosis for autism spectrum disorder children using T1-based gray matter and arterial spin labeling-based cerebral blood flow network metrics. *Front. Neurosci.* 2024;18:1356241. doi: 10.3389/fnins.2024.1356241

76. Xie D., Li Y., Yang H., Bai L., Wang T., Zhou F., Zhang L., Wang Z. Denoising arterial spin labeling perfusion MRI with deep machine learning. *Magn. Reson. Imaging.* 2020;68:95–105. doi: 10.1016/j.mri.2020.01.005

77. Narayanan S., Schmithorst V., Panigrahy A. Arterial spin labeling in pediatric neuroimaging. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2020;33:100799. doi: 10.1016/j.spen.2020.100799

78. Heholt J., Patel R., Vedaei F., Zabrecky G., Wintering N., Monti D.A., Wang Z., Newberg A.B., Mohamed F.B. Simultaneous arterial spin labeling functional MRI and fluorodeoxyglucose PET in mild chronic traumatic brain injury. *J. Neuroradiol.* 2024;51(5):101211. doi: 10.1016/j.neurad.2024.101211

79. Shao X., Yan L., Ma S.J., Wang K., Wang D.J.J. High-resolution neurovascular imaging at 7T: Arterial spin labeling perfusion, 4-dimensional MR angiography, and black blood MR imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2021;29(1):53–65. doi: 10.1016/j.mric.2020.09.003

80. Luna L.P., Ahmed A., Daftaribesheli L., Deng F., Intrapiromkul J., Lanzman B.A., Yedavalli V. Arterial spin labeling clinical applications for brain tumors and tumor treatment complications: A comprehensive case-based review. *Neuroradiol. J.* 2023;36(2):129–141. doi: 10.1177/19714009221114444

Сведения об авторах:

Попов Владимир Владимирович, ORCID: 0000-0003-3082-2315, e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru
Станкевич Юлия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Богомякова Ольга Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Popov, ORCID: 0000-0003-3082-2315, e-mail: popov.v@tomo.nsc.ru
Yuliya A. Stankevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Olga B. Bogomyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical science, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 02.09.2025
После доработки 26.10.2025
Принята к публикации 02.01.2026

Received 02.09.2025
Revision received 26.10.2025
Accepted 02.01.2026

УДК 615.038 DOI: 10.18699/SSMJ20260102
Обзор литературы / Review article

Лекарственные препараты, применяемые в лечении болезни Альцгеймера: обзор современных клинических исследований и перспективных терапевтических мишеней

К.Н. Сорокина[1], Т.Г. Толстикова[1, 2], В.Ю. Усов[3], А.А. Тулупов[1, 4]

[1] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[2] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

[4] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Лекарственные препараты, применяемые при болезни Альцгеймера, в настоящее время направлены преимущественно на устранение симптомов заболевания, более современные препараты на основе моноклональных антител пока имеют ограниченное применение. В данной работе проведен анализ лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, включая обзор клинических исследований и препаратов, применяющихся в клинической практике. **Результаты и их обсуждение.** Проанализированы основные подходы к терапии: препараты для базисной терапии (ингибиторы холинэстеразы, мемантин) и новые препараты на основе моноклональных антител (леканемаб, донанемаб), нацеленные на бета-амилоид, которые замедляют снижение когнитивных функций на ранних стадиях болезни, но при этом связаны с риском появления амилоид-связанных аномалий визуализации (ARIA). Также рассмотрены перспективные направления разработки препаратов: терапия, нацеленная на тау-белок, применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид), модуляция нейровоспаления (интерлейкин-2) и генная терапия. Выявлено, что большинство клинических исследований (208 на I–III фазе) сфокусированы на антиамилоидных препаратах и снижении накопления тау-белков в головном мозге. **Заключение.** Разработка лекарственных препаратов смещается от симптоматической к патогенетической терапии. Несмотря на появление антиамилоидных антител, их применение ограничено рисками и высокой стоимостью. Перспективными направлениями терапии являются разработка биспецифических антител, комбинированной терапии, сочетающей несколько механизмов, а также генной терапией.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, моноклональные антитела, клинические исследования, лекарственные препараты, нейродегенерация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию и литературным базам данных.

Автор для переписки. Сорокина К.Н., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Для цитирования. Сорокина К.Н., Толстикова Т.Г., Усов В.Ю., Тулупов А.А. Лекарственные препараты, применяемые в лечении болезни Альцгеймера: обзор современных клинических исследований и перспективных терапевтических мишеней. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):21–29. doi: 10.18699/SSMJ20260102

Drugs used in the treatment of Alzheimer's disease: a review of current clinical research and promising therapeutic targets

K.N. Sorokina[1], T.G. Tolstikova [1, 2], V.Yu. Usov[3], A.A. Tulupov[1, 4]

[1] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[2] *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 9

[3] *Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya st., 15

[4] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Medications used in Alzheimer's disease are currently aimed primarily at eliminating the symptoms of the disease, while more modern drugs based on monoclonal antibodies are still of limited use. In this work, an analysis of drugs for the treatment of Alzheimer's disease was carried out, including a review of clinical trials and drugs used in clinical practice. **Results and discussion.** The main approaches to therapy are analyzed: drugs for basic therapy (cholinesterase inhibitors, memantine) and new drugs based on monoclonal antibodies (lecanemab, donanemab) aimed at beta-amyloid, which demonstrate the ability to slow cognitive decline in the early stages of the disease, but are associated with the risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). Promising areas are also considered: tau protein-targeted therapy, the use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (semaglutide), neuroinflammation modulation (interleukin-2), and gene therapy. It was revealed that the majority of clinical trials (208 in phase I–III) are focused on anti-amyloid drugs and reducing the accumulation of tau proteins in the brain. **Conclusions.** The development of drugs is shifting from symptomatic to pathogenetic therapy. Despite the appearance of anti-amyloid antibodies, their use is limited by risks and high cost. Promising areas of therapy are the development of bispecific antibodies, combination therapy connecting several mechanisms, as well as gene therapy.

Key words: Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, clinical studies, medicines, neurodegeneration.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. We thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the equipment and literature databases.

Correspondence author. Sorokina K.N., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Citation. Sorokina K.N., Tolstikova T.G., Usov V.Yu., Tulupov A.A. Drugs used in the treatment of Alzheimer's disease: a review of current clinical research and promising therapeutic targets. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):21–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260102

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) составляет почти 70 % случаев деменции и характеризуется гибелью нейронов, атрофией гиппокампа и коры головного мозга, приводящими к нарушениям когнитивных функций и снижению памяти. Болезни свойственна длительная доклиническая стадия, начиная с развития патологии головного мозга и заканчивая выявлением первых когнитивных нарушений. Выделяют семейную (FAD) и спорадическую (SAD) формы, причем на долю FAD приходится около 5 % случаев [1]. FAD связана с мутациями, включая изменения в генах предшественника бета-амилоида и пресенилина. Напротив, SAD представляет собой мультифакториальное заболевание, свой вклад в которое вносят возрастные изменения, генетические факторы риска, а также сосудистые заболевания [2]. В основе патогенеза БА лежат несколько механизмов, включая отложение бета-амилоидных бляшек (Aβ) и нейрофибриллярных клубков, дисфункцию холинергической передачи и увеличение активности моноаминоксидазы.

Современная терапия БА носит патогенетический характер, препараты для базисной терапии включают ингибиторы холинэстеразы (до-

непезил, галантамин, ривастигмин), антагонист NMDA-рецепторов мемантин, а также комбинацию донепизила и мемантина. Однако эти лекарственные препараты не устраняют причину заболевания, лишь временно улучшают когнитивные функции [3]. За рубежом на ранней стадии БА также применяются моноклональные антитела против Аβ (леканемаб и донанемаб). Изучаются и другие элементы патогенеза, включая нейровоспаление, в частности, исследуется эффективность нестероидных противовоспалительных средств, метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, применение которых может снизить риск развития БА [4]. При этом разнообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза БА, привело к разработке большого количества перспективных препаратов, которые проходят в настоящее время разные фазы клинических испытаний.

Целью данной работы являлся анализ современного состояния в области клинической разработки препаратов для лечения БА, включая анализ клинических исследований и препаратов, применяющихся на практике. В работе рассмотрен патогенез БА, а также приведен обзор основных клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения этого заболевания.

Материал и методы

Систематический обзор литературы по теме лекарственных препаратов, применяемых в лечении БА, выполнен с использованием информации баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также ресурсов по клиническим исследованиям https://clinicaltrials.gov/, «Alzheimer Research Forum» (https://www.alzforum.org/) с использованием поисковых запросов «препараты для лечения болезни Альцгеймера», «патогенез болезни Альцгеймера», «мишени болезни Альцгеймера», «клинические исследования препаратов для болезни Альцгеймера». Поиск в соответствии с чек-листом PRISMA охватывает рецензируемые статьи за период 2000–2025 гг., включая статьи по клиническим и доклиническим исследованиям препаратов для лечения БА, поиску новых мишеней и изучению механизмов патогенеза БА. В результате из 324 публикаций исключены работы без полнотекстового доступа, не имеющие отношения к объекту анализа, и с аннотациями, не соответствующими названию. В итоге из оставшихся публикаций отобрано 32, соответствующие тематике обзора.

Патогенез БА

Ведущий вклад в патогенез БА вносит механизм образования Аβ из белка-предшественника амилоида под действием β- и γ-секретазы. Получившиеся пептиды полимеризуются с образованием фибрилл и нерастворимых агрегатов, образуя нерастворимые бляшки во внеклеточном пространстве. Этот процесс запускает гиперфосфорилирование тау-белков, связанных с микротрубочками, в результате чего образуются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки. Вследствие этого нарушается синаптическая передача, возникает локальное нейровоспаление, что в конечном итоге активирует процессы нейродегенерации [5]. Помимо образования Аβ происходит снижение функции холинергических нейронов и уровня ацетилхолина, при этом снижается уровень ацетилхолинэстеразы и повышается активность бутирилхолинэстеразы, что также нарушает передачу нервного импульса, а параллельная индукция агрегации Аβ усиливает эффект нейротоксичности [6]. Повышение уровня экспрессии моноаминоксидазы В и изменение содержания отдельных ионов металлов приводит к увеличению продукции активных форм кислорода в клетках, способствуя окислительному стрессу, что также влияет на образование Аβ. Свой вклад в патогенез БА также вносит эксайтотоксичность, опосредованная гиперактивацией NMDA-рецепторов под действием глутамата, что приводит к нарушению синаптической пластичности и нарушению функции нейронов [7]. Помимо этого ряд генетических факторов предрасполагает к развитию БА: носительство аллеля APOE ε4 [8], мутации в генах пресенилина-1, пресенилина-2 и предшественника бета-амилоида [9].

Таком образом, несмотря на высокую значимость БА как одного из ведущих нейродегенеративных заболеваний, ее патогенез недостаточно изучен, а множественность механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания, может служить основой для разработки новых подходов к его лечению.

Лекарственные препараты для базисной терапии БА

Донепезил является селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы обратимого действия, повышает уровень ацетилхолина в синапсах. Применяется для лечения легкой, умеренной и тяжелой деменции, обладает длительным периодом полувыведения (~70 ч) и высоким связыванием с белками плазмы (96 %). Через гематоэнцефалический барьер проникает 15,7 % от общей дозы, что обусловливает его центральное действие [10].

Галантамин применяется при легкой и умеренной деменции при БА. Он оказывает двойное фармакологическое действие: обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу, повышая концентрацию ацетилхолина, и осуществляет аллостерическую модуляцию никотиновых рецепторов в гиппокампе, коре и переднем мозге [11]. К частым нежелательным реакциям на препарат относятся тошнота, рвота, спазмы, а также системные реакции, характерные для ингибиторов ацетилхолинэстеразы: брадикардия, гипотензия, мышечная слабость, угнетение дыхания и судороги.

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов, предотвращает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность [12]. Препарат в целом хорошо переносится; к частым нежелательным реакциям относятся головокружение, головная боль, запор, спутанность сознания, инфекции мочевыводящих путей. Метаанализ показал, что монотерапия мемантином обладает лишь незначительной клинической эффективностью при умеренно-тяжелой и отсутствует при легкой умеренной степени БА [13]. Один из последних препаратов для лечения БА представляет собой комбинацию донепезила и мемантина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением для однократного ежедневного приема и применяется для лечения умеренной и тяжелой деменции. Исследование DOMINO-1 [14] показало статистически значимое когнитивное и функциональное преимущество при приеме комбинации препаратов в течение 12 месяцев по сравнению с группой, получавшей только донепезил.

В целом недостатками препаратов для базисной терапии БА является недостаточная приверженность пациентов к терапии, снижение их эффективности при пероральном приеме, побочные реакции, что может способствовать рецидивам заболевания и снижать эффективность лечения [15]. Текущие исследования имеют целью не только создание инновационных препаратов, направленных на новые мишени, но и улучшение терапевтической эффективности уже имеющихся лекарственных средств путем оптимизации их фармакокинетического и фармакодинамического профиля, а также минимизации системных побочных эффектов.

Моноклональные антитела, применяемые при БА

Первыми патогенетическими препаратами для терапии БА стали моноклональные антитела адуканумаб, леканемаб и донанемаб, нацеленные на различные формы Аβ (олигомеры, фибриллы, бляшки). Препараты применяются на ранней стадии БА (при легких когнитивных нарушениях), для начала терапии необходимо подтверждение наличия Аβ при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Антитела вводят внутривенно: адуканумаб и донанемаб – с периодичностью один раз в 4 недели, леканемаб – один раз в 2 недели. Ключевыми критериями эффективности терапии являются способность антител проникать через гематоэнцефалический барьер, доказанное снижение Аβ по данным ПЭТ, улучшение когнитивных функций и приемлемый профиль безопасности препарата.

Клиническая эффективность применяемых моноклональных антител против БА ограничена, а их назначение ассоциировано с риском развития амилоид-связанных аномалий визуализации (ARIA), выявляемых при МРТ-исследовании. ARIA-E проявляется как локальное воспаление вследствие активации глии, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, патогенез другого вида поражения, ARIA-H, ассоциирован с отложением амилоида в стенках сосудов, что приводит к деструкции эндотелия и повышает риск кровоизлияний [16]. Обе формы ARIA (геморрагическая и отечная) обычно носят бессимптомный характер, возможно возникновение неврологических реакций: головная боль, спутанность сознания, зрительные нарушения, тошнота, судороги, очень редко летальный исход; для снижения риска проявления ARIA при терапии моноклональными антителами рассматривается введение кортикостероидов [17].

Адуканумаб обладает высокой селективностью к агрегированным формам белка, предотвращая накопление Аβ во внеклеточном пространстве. При этом данные клинических исследований его эффективности показали противоречивые результаты. В клиническом исследовании EMERGE продемонстрировано улучшение у пациентов с БА по ряду когнитивных и функциональных шкал оценки, в отличие от исследования ENGAGE [18]. На основании сомнительной эффективности, риска серьезных побочных эффектов, высокой стоимости терапии из-за необходимости постоянного мониторинга адуканумаб был снят компанией Biogen с рынка в 2024 г.

Леканемаб, подобно адуканумабу, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывает растворимые амилоидные протофибриллы и способствующее клиренсу Аβ [19]. Перед назначением препарата необходимо провести подтверждение наличия Аβ в головном мозге (с помощью ПЭТ-сканирования или анализа

спинно-мозговой жидкости). В исследовании CLARITY AD с подтверждением наличия Аβ по ПЭТ терапия препаратом леканемаб показала значительное снижение амилоидной нагрузки, замедление снижения когнитивных функций на 27 % по шкале CDR-SB, на 37 % по шкале ADCS-MCI-ADL и на 26 % по шкале ADAS-Cog14 [20]. Для леканемаба чаще отмечались случаи ARIA-E/ARIA-H, особенно у носителей аллеля ApoE4 ε4 (гомозигот) [21].

Донанемаб – еще одно моноклональное антитело, разработанное компанией Eli Lilly. В 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило донанемаб для применения у пациентов с легкими когнитивными нарушениями или с легкой формой БА. Исследование TRAILBLAZER-ALZ 2 проводилось у пациентов с ранней симптоматической БА, подтвержденной наличием амилоида и тау-белка по ПЭТ. У больных с ранними симптомами БА, наличием Аβ и тау-белков донанемаб значительно замедлил прогрессирование БА на 76-й неделе как в группе с низким/средним накоплением тау-белка в головном мозге, так и в комбинированной группе с низким/средним и высоким накоплением тау-белка [22].

Анализ современных клинических исследований лекарственных препаратов

Анализ текущих исследований в области препаратов для лечения болезни Альцгеймера по данным https://clinicaltrials.gov/ выявил 208 исследований на I–III фазе КИ. Больше всего исследований направлено на Аβ, тау-белки и нейровоспаление (соответственно 55, 25 и 21), меньше работ посвящено изменению метаболизма митохондрий и влиянию на холинергическую систему.

Клинические исследования III фазы в основном сосредоточены на антиамилоидных препаратах на основе антител, применяемых на ранней стадии БА (бессимптомной) и при наличии маркеров этого заболевания (в крови или выявляемых на ПЭТ). На III фазе клинического исследования TRAILRUNNER-ALZ 3 проводится оценка эффективности применения ремтернетуга, применяемого при ранней стадии БА до появления ее симптомов и направленного на амилоид N3pG при наличии биомаркеров, что, как предполагается, может сделать его более эффективным и, возможно, безопасным. Ремтернетуг разработан на основе той же молекулы, что и донанемаб, но предназначен для подкожного введения. Для повышения терапевтической эффективности антиамилоидной терапии применяются биспецифические антитела, такие как тронтинемаб (RO7126209) – инновационный препарат от Roche. Тронтинемаб содержит модуль Brain Shuttle, облегчающий его проникновение через гематоэнцефалический барьер, проходит клинические исследования III фазы у пациентов с легкими когнитивными нарушениями при БА (NCT07169578).

Следует отметить, что постепенно возрастает количество клинических исследований, связанных с применением подходов на основе генной терапии и персонализированной медицины, требующих оценки патологии на молекулярном уровне и соответствующей стратификации пациентов, что позволяет повысить эффективность терапии болезней, обусловленных генетическими причинами. I фаза исследования NCT06673069 призвана оценить безопасность и переносимость антисмыслового нуклеотида ION269 у взрослых с синдромом Дауна и признаками амилоидной ангиопатии головного мозга. Препарат уникален тем, что воздействует непосредственно на генетические факторы, связанные с БА у людей с синдромом Дауна, такие как избыточная экспрессия локализованного на 21-й хромосоме гена белка-предшественника амилоида, на которую не влияют стандартные методы терапии. В другом исследовании (NCT05400330) используется генотерапевтический препарат LX1001, доставляющий ген аполипопротеина Е (*APOE2*) с использованием аденовирусной конструкции в головной мозг у гомозигот, являющихся носителями аллели *APOE4* (является генетическим фактором риска развития БА). Введение LX1001 приводило к дозозависимому увеличению экспрессии белка аполипопротеина Е вместе с улучшением когнитивной функции при одновременном снижении уровня тау-белка. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности без сообщений о микрокровоизлияниях, связанных с антиангиогенной терапией (ARIA).

Помимо воздействия на амилоид и его предшественники разрабатываются подходы для непосредственного влияния на гиперфосфорилированный тау-белок — ключевой маркер нейродегенерации при БА. Несмотря на интерес к тау-направленной терапии, ни один подход пока не разрешен для клинического применения. Моноклональные антитела (гозуранемаб, семоринемаб, тилавонемаб), нацеленные на N-концевой домен тау-белка, не показали значимой эффективности [23]. Клиническое исследование II фазы NCT06602258 нацелено на определение дозозависимого эффекта высокоаффинного гума-

низированного антитела E2814 [24], связывающегося с тау-243 в микротрубочко-связывающем регионе, при его одновременном применении с леканемабом в отношении изменения уровня спинно-мозговой жидкости при ранней стадии болезни Альцгеймера. В качестве альтернативы применению антител в настоящее время на I фазе клинических исследований находится препарат LY3954068 (производитель Eli Lilly), представляющий собой малую интерферирующую РНК, специфичную к ассоциированному с микротрубочками тау-белку и предназначенную для интратекального введения.

Вместо прямого воздействия на амилоид или тау-белок ряд исследований нацелены на модуляцию иммунной системы при терапии ранней стадии БА. В исследованиях II фазы NCT06096090 и NCT05468073 оценивают влияние низких доз ИЛ-2 как регулятора локального иммунного ответа, направленного на стимулирование пролиферации и функций Т-клеток, которые участвуют в подавлении нейровоспаления, являющегося ключевым компонентом патогенеза БА. Иммунотерапия с использованием ИЛ-2 была безопасной и хорошо переносилась; ИЛ-2 q4wk увеличивал популяцию Treg, что приводило к изменению уровня медиаторов воспаления и Aβ42 в ликворе [25].

Разработка комбинированных препаратов, которые не только обладают новыми механизмами действия, но и удобны для пациентов, повышая приверженность лечению, ведется в рамках ряда клинических исследований. Одним из перспективных направлений является воздействие на дофаминергическую систему, функциональная активность которой снижается при БА [26]. Исследование DOPAD-3 фазы III направлено на оценку эффективности применения дофаминомиметика ротиготина в комбинации стандартной терапии ривастигмином у больных легкой и умеренной БА в виде трансдермального пластыря.

В качестве альтернативных препаратов для терапии БА предлагается использовать противодиабетические средства. Установлена тесная патогенетическая связь между дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа и БА. Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа потенцирует накопление Aβ вследствие гликирования пептидов Aβ и ускорения их агрегации [27]. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 способны замедлять прогрессию БА за счет влияния на гликирование и изменения метаболизма белков [28]. Для лечения БА в исследовании II фазы (NCT05891496) изучается способность семаглутида подавлять нейровоспаление и улучшать когнитивные функции при ранней БА. По данным исследования Mendelian, применение метформина может уменьшать риск БА за счет улучшения функции митохондрий и снижения экспрессии гена *NDUFA2*, связанного с митохондриальным комплексом I в цепи переноса электронов [29].

Ингибиторы β-секретазы-1 активно разрабатывались с целью снижения уровня Aβ. Однако клинические исследования III фазы атабецестата, ланабестата и верубецестата у пациентов с легкой и умеренной БА были прекращены в связи с отсутствием эффективности и более выраженным снижением когнитивных функций, а также побочными реакциями [30]. Причиной отсутствия терапевтической эффективности препаратов является плейотропность фермента [31], поэтому перспективные исследования нацелены на разработку ингибиторов γ-секретазы [32].

Заключение

Анализ современного состояния разработки и применения препаратов для лечения БА показывает, что в основном применяются препараты: 1) для компенсации холинергического дефицита – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин), для снижения глутаматной эксайтотоксичности – антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), которые также используются в комбинации; 2) для таргетного воздействия – моноклональные антитела (леканемаб, донанемаб), направленные на снижение β-амилоида, однако их применение ограничено ранней стадией БА и сопряжено с риском развития ARIA. В качестве основных перспективных направлений разработки и применения лекарственных препаратов выделяют тау-направленную терапию (разработка антител и олигонуклеотидов, нацеленных на гиперфосфорилированный тау-белок); модуляцию локального нейровоспаления (иммунотерапевтические подходы, включая применение ИЛ-2); генную терапию (на основе внедрения APOE2 и доставки антисмысловых олигонуклеотидов); использование противодиабетических препаратов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, метформин).

Анализ современного состояния разработки новых препаратов для лечения болезни Альцгеймера показывает, что постепенно расширяется спектр препаратов, обладающих действием на разные звенья патогенеза БА. Несмотря на то, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист NMDA-рецепторов мемантин остаются стандартом базисной терапии, разнообразие механизмов, лежащих в основе патогенеза БА, уже привело к появлению большого количества перспективных подходов для лечения этого заболевания, меха-

низм действия которых нацелен на тау-белки, нейровоспаление, инсулинорезистентность и митохондриальную дисфункцию.

Несмотря на появление возможности применения моноклональных антител (леканемаб, донанемаб), нацеленных на бета-амилоид, и то, что клинические исследования подтвердили способность препаратов замедлять снижение когнитивных функций лишь на ранних стадиях БА, их применение сопряжено с нежелательными реакциями (ARIA), а высокая стоимость ограничивают широкое использование за рубежом. Таким образом, для разработки новых лекарственных препаратов для лечения БА необходимо всестороннее исследование ее патогенеза, которое может выявить новые перспективные фармакологические мишени для терапии этого заболевания, направленные на другие звенья патогенеза. Клинические исследования проходят новые лекарственные препараты на основе биспецифических антител, а также изучаются возможности использования генотерапевтических подходов, которые позволяют преодолеть недостатки препаратов, применяющихся на практике. Разработка более эффективных препаратов для терапии БА будет зависеть от изучения молекулярных механизмов болезни, внедрения персонализированных подходов к лечению путем стратификации пациентов, а также от результатов текущих клинических исследований в этой области.

Список литературы / References

1. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol. Clin.* 2007;25(3):611–667. doi: 10.1016/j.ncl.2007.03.009
2. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87–105. doi: 10.5114/fn.2019.85929
3. Kabir M.T., Uddin M.S., Mamun A.A., Jeandet P., Aleya L., Mansouri R.A., Ashraf G.M., Mathew B., Bin-Jumah M.N., Abdel-Daim M.M. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(9):3272. doi: 10.3390/ijms21093272
4. Liu P.P., Xie Y., Meng X.Y., Kang J.S. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct. Target Ther.* 2019;4:29. doi: 10.1038/s41392-019-0063-8
5. Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A., Nair M. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int. J. Nanomedicine.* 2019;14:5541–5554. doi: 10.2147/IJN.S200490
6. Sharma P., Srivastava P., Seth A., Tripathi P.N., Banerjee A.G., Shrivastava S.K. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Prog. Neurobiol.* 2019;174:53–89. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.006
7. Liu J., Chang L., Song Y., Li H., Wu Y. The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019;13:43. doi: 10.3389/fnins.2019.00043
8. Belaid A.A., Bush A.I., Ayton S. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: Molecular insights and therapeutic opportunities. *Mol. Neurodegener.* 2025;20(1):47. doi: 10.1186/s13024-025-00843-y
9. Andrade-Guerrero J., Santiago-Balmaseda A., Jeronimo-Aguilar P., Vargas-Rodríguez I., Cadena-Suarez A.R., Sanchez-Garibay C., Pozo-Molina G., Mendez-Catala C.F., Cardenas-Aguayo M.D., Diaz-Cintra S., Pacheco-Herrero M., Luna-Munoz J., Soto-Rojas L.O. Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3754. doi: 10.3390/ijms24043754
10. Asiri Y.A., Mostafa G.A. Donepezil. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2010;35:117–150. doi: 10.1016/S1871-5125(10)35003-5
11. Lilienfeld S. Galantamine – a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.* 2002;8(2):159–176. doi: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00221.x
12. Kutzing M.K., Luo V., Firestein B.L. Protection from glutamate-induced excitotoxicity by memantine. *Ann. Biomed. Eng.* 2012;40(5):1170–1181. doi: 10.1007/s10439-011-0494-z
13. McShane R., Westby M.J., Roberts E., Minakaran N., Schneider L., Farrimond L.E., Maayan N., Ware J., Debarros J. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
14. Howard R., McShane R., Lindesay J., Ritchie C., Baldwin A., Barber R., Burns A., Dening T., Findlay D., Holmes C., Hughes A., Jacoby R., Jones R., McKe-ith I., Macharouthu A., O'Brien J., Passmore P., Shee-han B., Juszczak E., Katona C., Hills R., Knapp M., Ballard C., Brown R., Banerjee S., Onions C., Griffin M., Adams J., Gray R., Johnson T., Bentham P., Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl J. Med.* 2012;366(10):893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668
15. Peters J., Bromberg U., Schneider S., Brassen S., Menz M., Banaschewski T., Conrod P.J., Flor H., Gallinat J., Garavan H., Heinz A., Itterman B., Lathrop M., Martinot J.L., Paus T., Poline J.B., Robbins T.W., Rietschel M., Smolka M., Ströhle A., Struve M., Loth E., Schumann G., Büchel C.; IMAGEN Consortium. Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *Am. J. Psychiatry*. 2011;168(6):603–609. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10071024
16. Hampel H., Elhage A., Cho M., Apostolova L.G., Nicoll J.A.R., Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological

and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414–4424. doi: 10.1093/brain/awad188

17. Doran S.J., Sawyer R.P. Risk factors in developing amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. *Front. Neurosci*. 2024;18:1326784. doi: 10.3389/fnins.2024.1326784

18. Budd Haeberlein S., Aisen P.S., Barkhof F., Chalkias S., Chen T., Cohen S., Dent G., Hansson O., Harrison K., von Hehn C., Iwatsubo T., Mallinckrodt C., Mummery C.J., Muralidharan K.K., Nestorov I., Nisenbaum L., Rajagovindan R., Skordos L., Tian Y., van Dyck C.H., Vellas B., Wu S., Zhu Y., Sandrock A. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197–210. doi: 10.14283/jpad.2022.30

19. Yoon C.H., Groff C., Criss O. Lecanemab: A second-in-class therapy for the management of early Alzheimer's disease. *Innov. Pharm.* 2024;15(1):5787. doi: 10.24926/iip.v15i1.5787

20. van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., Bateman R.J., Chen C., Gee M., Kanekiyo M., Li D., Reyderman L., Cohen S., Froelich L., Katayama S., Sabbagh M., Vellas B., Watson D., Dhadda S., Irizarry M., Kramer L.D., Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2023;388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948

21. Jönsson L., Wimo A., Handels R., Johansson G., Boada M., Engelborghs S., Frölich L., Jessen F., Kehoe P.G., Kramberger M., de Mendonça A., Ousset P.J., Scarmeas N., Visser P.J., Waldemar G., Winblad B. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: An EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657

22. Sims J.R., Zimmer J.A., Evans C.D., Lu M., Ardayfio P., Sparks J., Wessels A.M., Shcherbinin S., Wang H., Monkul Nery E.S., Collins E.C., Solomon P., Salloway S., Apostolova L.G., Hansson O., Ritchie C., Brooks D.A., Mintun M., Skovronsky D.M., TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512–527. doi: 10.1001/jama.2023.13239

23. Monteiro A.R., Barbosa D.J., Remião F., Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2023;211:115522. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115522

24. Roberts M., Sevastou I., Imaizumi Y., Mistry K., Talma S., Dey M., Gartlon J., Ochiai H., Zhou Z., Akasofu S., Tokuhara N., Ogo M., Aoyama M., Aoyagi H., Strand K., Sajedi E., Agarwala K.L., Spidel J., Albone E., Horie K., Staddon J.M., de Silva R. Preclinical characterization of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020;8(1):13. doi: 10.1186/s40478-020-0884-2

25. Faridar A., Gamez N., Li D., Wang Y., Boradia R., Thome A.D., Zhao W., Beers D.R., Thonhoff J.R., Nakawah M.O., Román G.C., Volpi J.J., Toledo J.B., George M., Davis C.S., Pascual B., Grundman M., Masdeu J.C., Appel S.H. Low-dose interleukin-2 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized clinical trial. *Alzheimer's Res. Ther.* 2025;17(1):146. doi: 10.1186/s13195-025-01791-x

26. Pan X., Kaminga A.C., Wen S.W., Wu X., Acheampong K., Liu A. Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:175. doi: 10.3389/fnagi.2019.00175

27. Haukedal H., Freude K.K. Implications of glycosylation in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2021;14:625348. doi: 10.3389/fnins.2020.625348

28. Nowell J., Blunt E., Gupta D., Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res. Rev*. 2023;89:101979. doi: 10.1016/j.arr.2023.101979

29. Zheng J., Xu M., Walker V., Yuan J., Korologou-Linden R., Robinson J., Huang P., Burgess S., Au Yeung S.L., Luo S., Holmes M.V., Davey Smith G., Ning G., Wang W., Gaunt T.R., Bi Y. Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: A mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2022;65(10):1664–1675. doi: 10.1007/s00125-022-05743-0

30. Novak G., Streffer J.R., Timmers M., Henley D., Brashear H.R., Bogert J., Russu A., Janssens L., Tesseur I., Tritsmans L., Van Nueten L., Engelborghs S. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. *Alz. Res. Therapy*. 2020;12(1):58. doi: 10.1186/s13195-020-00614-5

31. Bazzari F.H., Bazzari A.H. BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease: The past, present and any future? *Molecules*. 2022;27(24):8823. doi: 10.3390/molecules27248823

32. Wolfe M.S. γ-Secretase: Once and future drug target for Alzheimer's disease. *Expert. Opin. Drug. Discov*. 2023;19(1):5–8. doi: 10.1080/17460441.2023.2277350

Сведения об авторах:

Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: t.tolstikova@g.nsu.ru
Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7978-5514, e-mail: ussov1962@yandex.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 000-0002-1277-4113,
e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Tatyana G. Tolstikova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958,
e-mail: t.tolstikova@g.nsu.ru
Vladimir Yu. Usov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7978-5514,
e-mail: ussov1962@yandex.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences corresponding member of RAS, ORCID: 000-0002-1277-4113,
e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.09.2025
После доработки 05.11.2025
Принята к публикации 23.01.2026

Received 22.09.2025
Revision received 05.11.2025
Accepted 23.01.2026

УДК 616.831-005 DOI: 10.18699/SSMJ20260103
Обзор литературы / Review article

фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправление в реабилитации инсульта: теория и практика (обзор)

Н.А. Хрущева[1, 2], Д.А. Новиков[1], К.В. Калгин[3], Д.В. Клебанский[1, 3], А.А. Тулупов[3, 4], М.Б. Штарк[1]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

[3] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[4] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090 г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Нейробиоуправление (НБУ) – технология неинвазивной нейромодуляции, достигаемой посредством обучения испытуемого навыку саморегуляции определенных параметров активности собственного мозга в контуре обратной связи. Считается, что такие ментальные тренировки приводят к изменениям функциональной архитектуры глобальных церебральных сетей, задействуя механизмы нейропластичности, а потому могут найти широкое применение в реабилитации инсульта. ЭЭГ-НБУ имеет давнюю историю и в качестве регулируемого параметра использует частотные диапазоны ЭЭГ-ритмов, связанные с известными поведенческими функциями. Развитие технологии МРТ сделало возможным получать топографически точные функциональные изображения мозга (фМРТ) в режиме реального времени с перспективой создания платформ фМРТ-НБУ. Онлайн-объединение сигналов двух модальностей (ЭЭГ и фМРТ) в контуре обратной связи для целей обучения саморегуляции (фМРТ-ЭЭГ-НБУ) привлекает своим терапевтическим и исследовательским потенциалом, обещающим более детальное понимание пространственно-временных динамик в мозге после инсульта, которое невозможно получить с помощью каждой модальности в отдельности. Однако такой мультимодальный подход к функциональной нейровизуализации требует нетривиальных аппаратных и вычислительных решений. Целью обзора было в историко-технологическом аспекте проследить вектор развития технологии НБУ применительно к реабилитации инсульта. Для этого мы обобщили теоретические и практические предпосылки объединения сигналов фМРТ и ЭЭГ в контуре обратной связи и представили данные об эффективности НБУ как научно обоснованного метода восстановления после инсульта.

Ключевые слова: фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправление, реабилитация инсульта, фМРТ в реальном времени, саморегуляция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины. Тулупов А.А. также благодарит Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ- и ЭЭГ-оборудованию и литературным базам данных.

Автор для переписки. Хрущева Н.А., e-mail: Khrunks@mail.ru

Для цитирования. Хрущева Н.А., Новиков Д.А., Калгин К.В., Клебанский Д.В., Тулупов А.А., Штарк М.Б. фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправление в реабилитации инсульта: теория и практика (обзор). *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):30–49. doi: 10.18699/SSMJ20260103

fMRI-EEG-neurofeedback in stroke rehabilitation: theory and practice (review)

N.A. Khrushcheva[1, 2], D.A. Novikov[1], K.V. Kalgin[3], D.V. Klebansky[1, 3], A.A. Tulupov[3, 4], M.B. Shtark[1]

[1] *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

[3] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[4] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st, 3a

Abstract

Neurofeedback (NF) is a noninvasive neuromodulation technology achieved by teaching the subject the skill of self-regulation of certain parameters of their own brain activity in a feedback loop. It is believed that such mental training leads to changes in the functional architecture of global cerebral networks, involving neuroplasticity mechanisms, and therefore may have potential in stroke rehabilitation. EEG-NF has a long history and traditionally uses frequency bands of EEG rhythms associated with known behavioral functions as an adjustable parameter. The development of MRI technology has made it possible to obtain topographically accurate functional images of the brain (fMRI) in real time with the prospect of creating fMRI-NF-platforms. Online fusion of signals from two modalities (EEG and fMRI) in a feedback loop for self-regulation training (fMRI-EEG-NF) is attractive due to its therapeutic and research potential, promising a more detailed understanding of spatio-temporal dynamics in the brain after stroke, which is impossible to obtain using each modality separately. However, such a multimodal functional neuroimaging requires non-trivial hardware and computational solutions. The objective of the review was to trace the vector of development of the NF technology in relation to stroke rehabilitation in the historical and technological aspect. For this purpose, the theoretical and practical prerequisites for fusion of fMRI and EEG signals in a feedback loop are summarized and data on the effectiveness of NF methods as a scientifically based method of recovery after stroke are presented.

Key words: fMRI-EEG neurofeedback, stroke rehabilitation, real-time fMRI, self-regulation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. This work was carried out within the framework of a state assignment from the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. Tulupov A.A. also thanks the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the MRI and EEG equipment and literature databases.

Correspondence author. Khrushcheva N.A., e-mail: Khrunks@mail.ru

Citation. Khrushcheva N.A., Novikov D.A., Kalgin K.V., Klebansky D.V., Tulupov A.A., Shtark M.B. fMRI-EEG-neurofeedback in stroke rehabilitation: theory and practice (review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):30–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260103

Введение

Глобальные изменения архитектуры церебральных сетей, спровоцированные инсультом, проявляются самыми разнообразными двигательными, сенсорными, речевыми, эмоционально-волевыми и когнитивными симптомами. Регресс этих нарушений ассоциируют с восстановлением паттернов возбуждения конкретных регионов мозга и оптимальных внутри- и межсетевых взаимодействий – коррелированной во времени активации/деактивации узлов (функциональная связность) и их иерархических взаимоотношений (эффективная связность) [1]. Традиционные методы физической реабилитации, влияющие на эти нейропластические процессы через периферические домены (сенсорная стимуляция, активные и/или пассивные гимнастические упражнения и проч.), тем не менее, не решают проблему остаточного неврологического дефицита у 70 % перенесших инсульт [2]. В этой связи продолжается поиск технологий воздействия непосредственно на нейронные механизмы восстановления (или компенсации) утраченных функций в предположении, что таким образом можно увеличить эффективность реабилитационного лечения.

Нейробиоуправление (НБУ) рассматривается как дополнительный метод реабилитации инсульта, использующий способность человека обучиться саморегуляции параметров активности конкретных зон мозга (и/или их связности), чтобы достичь улучшения повседневного функционирования [3]. По сути, это ментальные тре-

нировки, эффективность которых повышается за счет позитивного подкрепления посредством обратной связи в режиме реального времени [4].

Первые эксперименты в этой области относятся к концу 1960-х годов, когда была показана возможность осознанной перенастройки волн ЭЭГ [5, 6]. В дальнейшем НБУ развивалось параллельно с технологиями функциональной нейровизуализации (ЭЭГ, магнитоэнцефалография, функциональная МРТ (фМРТ), функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия), накапливающими данные о связи заболеваний нервной системы с аномалиями пространственно-временного распределения паттернов мозговой активности. НБУ и сейчас продолжает служить научно-исследовательским инструментом в области психофизиологии и поведенческой терапии, который сохраняет тесную связь как с фундаментальными, так и с прикладными исследованиями, направленными на расшифровку глубинных нейрофизиологических механизмов болезней мозга и разработку новых подходов к обучению саморегуляции с лечебной целью. В ряду потенциальных механизмов терапевтического воздействия ментальных тренировок рассматривается глобальная связность церебральных сетей, нейропластичность, модуляция возбудимости коры и усиление сети пассивного режима, центральной исполнительной сети и сети значимости. При этом собственно волевой компонент саморегуляции, нисходящее внимание, поведенческая активация могут «приоритезировать» и распределять соответствующие контуры для нейропластических изменений [7].

Несмотря на более чем полувековую историю концепции НБУ, протоколы его терапевтического применения в реабилитации инсульта далеки от окончательной стандартизации. Не существует единых алгоритмов определения мишеней саморегуляции, оптимальной продолжительности всего курса и каждой тренировочной сессии. Очевидно, решению этих задач будет способствовать накопление эмпирических данных и совершенствование методов функциональной нейровизуализации, в том числе обеспечивающих слияние сигналов нескольких модальностей в режиме реального времени.

Целью настоящего обзора является обобщение мирового опыта применения НБУ в реабилитации инсульта с точки зрения предпосылок создания бимодальной платформы фМРТ-ЭЭГ-НБУ. Для этого мы рассмотрим основные параметры сигналов ЭЭГ и фМРТ как потенциальные мишени саморегуляции после инсульта и без углубления в подробности конструкции систем одновременной записи и обработки сигналов двух модальностей в режиме реального времени наметим перспективы развития фМРТ-ЭЭГ НБУ как инструмента изучения нейрофизиологических коррелятов нейропластичности и создания персонализированных программ реабилитации инсульта.

Саморегуляция ритмов ЭЭГ в восстановительном лечении инсульта

ЭЭГ регистрирует биоэлектрическую активность мозга в виде электромагнитных колебаний в разных частотных диапазонах, основными из которых признаются дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-, каждый представляет определенную физиологическую функцию. В частности, гамма-волны мозга – самая быстрая активность ЭЭГ (более 30 Гц) – возникает во время выполнения сложных задач, требующих значительной концентрации внимания и интегративной обработки информации, поступающей из разных областей мозга [8, 9]. Бета-волны – короткие, относительно быстрые (13–30 Гц), они также связаны с интеллектуальной деятельностью, концентрацией внимания, планированием. Активность в нижней части этого диапазона (13–15 Гц, сенсомоторный ритм (СМР)) ассоциируется с расслабленным вниманием, моторно-кортикальной деактивацией и торможением [10, 11]. Чрезмерная активность в верхней части бета-диапазона может отражать состояние тревожности и внутреннего напряжения.

Альфа-волны ЭЭГ (8–12 Гц) медленнее и мощнее. Они особенно интенсивны в задней трети головы и, как правило, отражают состояние расслабленного бодрствования и некоторого «отстранения» от окружающей реальности. Активность в нижней половине альфа-диапазона увеличивается, если просто закрыть глаза и представлять что-то умиротворяющее; такие ассоциации ритм/функция стали обоснованием применения альфа-тренинга в лечении, например, тревожных расстройств [12, 13]. Локальная синхронизация альфа-диапазона отражает также торможение моторной коры [14], а десинхронизация (снижение амплитуды) – увеличение ее возбудимости [15], базового метаболизма [10], поведенческую активацию в целом [16] и собранность [17]. Тета-ритм (4–8 Гц) сопровождает мечтательное, рассеянное состояние ума, а на очень низких уровнях соответствует состоянию, промежуточному между бодрствованием и сном. Тета-диапазон отдельно или в сочетании с альфа-ритмом (альфа/тета-тренинг) служат мишенью НБУ в качестве дополнительного инстру-

мента коррекции тревоги, депрессии, инсомнии, посттравматического стрессового расстройства, проблем в обучении и др. [18–20]. Дельта-волны (0,5–3,5 Гц) – очень медленные, высокоамплитудные (магнитудные) колебания, которые регистрируются во время глубокого, восстанавливающего сна. Считается, что симптомы заболеваний ЦНС, в том числе инсульта, ассоциированы с изменениями мощности осцилляционных полос и их пространственно-временных взаимодействий [21]. Исходя из такой гипотезы причинности, на уравновешивание диапазонов мозговых волн и направлены протоколы ЭЭГ-НБУ вообще и при реабилитации инсульта в частности.

Подчеркнем, что описанное выше распределение «диапазон/поведение» весьма условно. Помимо существования подмножеств частотных компонентов с различающимися поведенческими ассоциациями (например, низкий или высокий бета-диапазон, см. выше) накапливаются данные о том, что группы функций и поведения, по-видимому, специфически связаны с наличием каждого диапазона, хотя механизмы взаимодействия между мозговыми колебаниями на разных частотах далеки от ясности [22]. Стоит упомянуть также, что определенной нейрофизиологической специфичностью обладает не только ритм, но и регион, в котором он регистрируется. Поэтому идентификация целевых областей мозга делает протокол НБУ более оптимальным для решения конкретных терапевтических (или экспериментальных) задач. В частности, в участках моторной коры (центральная и теменная области, электроды C3, Cz, C4) регистрируется мю-ритм, схожий по частоте с альфа-диапазоном (8–13 Гц), но отличающийся от него морфологией и функцией. Диапазон мю рассматривается как состояние покоя сенсомоторной коры и, в отличие от волн альфа-ритма с их острым отрицательным пиком и округлой положительной фазой, выглядит как синусоидальная, регулярная и ритмичная волна [22]. Мю-ритм, аналогично нижнему бета-диапазону (13–15 Гц), регистрируемому над моторной корой (СМР), подавляется (десинхронизация ритма) во время реального или воображаемого движения и даже просто наблюдения чьих-нибудь движений [23]. Оба ритма (мю- и СМР) часто используются в качестве мишени ЭЭГ-НБУ с целью коррекции постинсультного гемипареза.

Для стандартизации расположения электродов в ЭЭГ-исследованиях принято использовать систему «10–20», а сами электроды обозначать как F, P, T, O и C – по первым буквам названий лобной, теменной, височной, затылочной и центральной областей соответственно. Нечетные числа рядом с буквой указывают на левую сторону, четные – на правую. Буква z предполагает расположение на центральной линии, соединяющей назион и инион. Референтные электроды обычно располагаются на ушной области слева (A1) и справа (A2) [24, 25]. Эпоха записи ЭЭГ представляет собой изменяющуюся во времени динамику разности потенциалов между двумя точками, и в протоколах саморегуляции мишенью может служить либо сигнал активного электрода за вычетом сигнала на референтном электроде (униполярный монтаж), либо разница между сигналами на двух активных электродах (биполярный монтаж).

Во время типичной тренировки ЭЭГ-НБУ паттерны электрической активности мозга передаются на компьютер, обрабатываются и предъявляются испытуемому в режиме реального времени в виде обратной связи (слуховой, визуальной или их комбинации). Таким образом, неосознаваемая в обычных условиях биоэлектрическая активность мозга становится управляемой посредством механизма оперантного обусловливания: протагонист, наблюдая свои мозговые волны в виде понятной метафоры на экране, получает возможность влиять на них и постепенно изменять, «переобучая» мозг. Сначала эти изменения кратковременны, но постепенно становятся более устойчивыми. Процесс напоминает «физические упражнения для мозга», повышающие «когнитивную гибкость» и контроль [26].

В постинсультной реабилитации применяют протоколы ЭЭГ-НБУ, направленные на изменение паттернов связности между областями мозга (в терминах ЭЭГ – это когерентность, т. е. сходство фазы, амплитуды и частоты мозговых волн во времени, отражающее согласованность активации удаленных участков мозга) или, чаще, – на изменение мощности частотных диапазонов ЭЭГ (или их соотношения). Несколько метаанализов последних лет продемонстрировали эффекты ЭЭГ-НБУ в реабилитации инсульта [27–29]. В табл. 1 мы обобщили данные нескольких публикаций на эту тему для иллюстрации ряда аспектов, которые нам кажутся важными для понимания континуума развития технологии. В частности, это фокус не столько на клиническую эффективность протоколов, сколько на раскрытие механизмов ментальных практик после инсульта [30–33]. Кроме того, просматривается тенденция в сторону интеграции НБУ с роботизированной сенсомоторной стимуляцией посредством ЭЭГ-управляемого экзоскелета [34, 35] или с вспомогательной электростимуляцией мышц в случае успешной мысленной интенции движения [32, 36]. То есть существуют и параллельно развиваются подходы к системам ЭЭГ-НБУ для постинсультной реабилитации, направленные

Таблица 1. *ЭЭГ-НБУ в реабилитации инсульта*

Table 1. *EEG neurofeedback in stroke rehabilitation*

Тип исследования	Мишень	Клиническая задача	Число пациентов	Число сессий	Исследовательский результат	Ссылка
Описание случая	Десинхронизация тета-ритма (4–8 Гц) в задних участках головы слева (на T5, P3, O1)	Когнитивные функции	1 (хрон.)	42	Снижение амплитуды тета-ритма в тренируемых областях; улучшение скорости чтения, вербальной памяти, зрительного слежения и эмоционального статуса	[37]
Ранд. сравнит: трудотерапия, ЭМГ-БОС и ЭЭГ-НБУ	Для ЭЭГ-НБУ – мощность СМР (ДВ)	Функция руки	30: по 10 в каждой группе	10	Увеличение силы у всех участников; в группе НБУ увеличение спектральной мощности СМР; в группе ЭМГ-БОС повышение электрической активности мышцы APB	[38]
Ранд. сравнит: ДВ с НБУ и ДВ без НБУ	Десинхронизация СМР (ДВ)		28 (п/остр): по 14 в каждой группе	12	Показатели FMA-UE, MRC и NIHSS после лечения лучше в группе НБУ; внутриполушарная когерентность в диапазонах бета1, бета2 и гамма коррелировала с баллами FMA-UE. В группе НБУ десинхронизацция СМР успешнее	[30]
Ранд. сравнит: псевдо НБУ и истинное НБУ	СМР (12–15 Гц) на Cz	Выполнение двойных задач (внимание и ходьба)	20 (хрон.): по 10 в каждой группе	24	В группе НБУ улучшение регуляции СМР, скорости и каденции походки, способности выполнять двойные задачи	[39]
Ранд. сравнит.: НБУ и КТ; инсульт и здоровые	СМР (12–15 Гц) на Cz и верхний альфа-диапазон (10–12 Гц) на Pz	Когнитивные функции	12–15 Гц: 11 пациентов и 16 здоровых; 10–12 Гц: 6 пациентов и 24 здоровых; КТ: 7 пациентов	До 10	У 70 % в группах НБУ успешна саморегуляция целевых ритмов ЭЭГ; для обоих протоколов НБУ улучшение вербальной кратко- и долговременной памяти. В группе СМР улучшение зрительно-пространственной памяти, в группе верхнего альфа-диапазона – рабочей памяти. Эффект от НБУ превосходил КТ	[40]
Сравнит.: инсульт и здоровые	Верхний альфа-диапазон (10–12 Гц)		2 пациента (хрон.) + 26 здоровых	До 10	Улучшение памяти, нормализация топографии паттерна активации в верхнем альфа- и дельта	[41]

Окончание табл. 1

Испытание ЭЭГ-НБУ-экзоскелета	Подавление мю- (8–12 Гц) или бета-ритма (12–30 Гц) интактного полушария (ДВ)	Функция руки (управление роботизированной рукой)	10 (хрон.)	Не менее 60	Улучшение ARAT, тенденция к положительной связи между ARAT и изменением модуляции ритмов ЭЭГ над моторной корой как ипси-, так контратерально	[34]
Двойное слепое перекрестное	Когерентность моторной коры пораженного полушария в альфа-диапазоне (8–12 Гц)	Функция руки	10	8	Более высокая оценка по FMA-UE ассоциирована с увеличением когерентности моторных зон поврежденного полушария, но не интактного	[31]
Ранд. сравнит.: НБУ-экзоскелет кисти и контроль	Альфа- и бета- (8–30 Гц)		14 (п/остр): по 7 в каждой группе	12	FMA-UE лучше в группе НБУ-экзоскелет; лучшие показатели ассоциировались с более высокой эффективностью НБУ, приростом ее к концу курса, сохранением ее в оффлайн-экспериментах	[35]
Ранд. сравнит.: ЭЭГ-НБУ-контролируемая ЭМС и традиционная реабилитация	ДВ ногой, целевой ритм ЭЭГ не указан	Функции ног	64 (острый): по 32 в каждой группе	20	В группе НБУ преимущества по функциональным тестам	[36]
Перекрестное ЭЭГ-НБУ; рТМС М1	Альфа- и бета-диапазон (8–30 Гц)	Движение руки	20 (хрон. и п/остр)	12	Улучшение FM-UE, сенсорная функция руки, но не сила хвата кисти	[42]
Ранд. сравнит.: ЭЭГ-НБУ-контролируемая ЭМС и традиционная реабилитация	Подавление альфа- и бета-ритма (8–30 Гц) на С3 и С4 (ДВ)		35 (п/остр): 15 основная и 20 контроль	12	Нет различий между группами по ARAT и FMA-UE. При ДВ здоровой рукой вовлекались оба полушария; к концу курса индекс латерализации десинхронизации смещался в сторону непораженного полушария. Сохранность КСТ ассоциирована с лучшим восстановлением	[32]
Ранд. перекрестное: псевдо НБУ и истинное НБУ	Подавление ритма в мю-диапазоне (8−12 Гц) на С3/С4 (ДВ)	Клиническая задача не ставилась (пациенты с гемипарезом)	15 (п/остр)	1 сессия, 3 задания	Подавление мю-диапазона ЭЭГ успешнее в группе истинного НБУ	[33]

Примечание. Ранд. – рандомизированное; сравнит. – сравнительное; ДВ – двигательное воображение; APB – m. abductor pollicis brevis; хрон. – хронический инсульт (давность более 6 мес.); п/остр – подострый инсульт (давность от 3 недель до 6 месяцев); острый – давность инсульта до 3 недель; БОС – биологическая обратная связь; КТ – когнитивный тренинг; ЭМГ – электромиография; ЭМС – электромиостимуляция; КСТ – кортикоспинальный тракт; рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; М1 – проекция первичной моторной коры; FMA-UE – тест Фугля–Маера для функции руки [43]; MRC – шкала Комитета медицинских исследований (Medical Research Council) для оценки силы мышц; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, шкала Национального института здоровья США, используемая для оценки тяжести неврологического дефицита у пациента с инсультом [3]; ARAT (Action Research Arm Test) – тест для оценки двигательной функции руки с заданиями на манипуляцию предметами разного размера и формы [44].

на стимулирование нейропластичности посредством как саморегуляции нейрофизиологической активности (ментальные тренировки), так и манипуляции вспомогательными устройствами (экзоскелеты, роботы); оба подхода способствуют восстановлению двигательных функций. Здесь считаем уместным рассмотреть практику воображения движения как инструмент потенцирования функциональной перестройки моторной коры, эффективность которой повышается в контуре обратной связи [4, 33].

Нейрофизиологическое обоснование идеомоторных тренировок в реабилитации постинсультного гемипареза

Нейронные корреляты двигательного воображения (ДВ) тесно связаны с кортикальной сетью двигательного контроля, и потому такая тренировка может иметь терапевтический потенциал для пациентов с двигательным дефицитом после инсульта. Особо отмечают роль мозжечка и базальных ганглиев, премоторной, дополнительной двигательной и префронтальной областей, первичной двигательной и теменной коры [45, 46]. Следует подчеркнуть, что когнитивное моделирование движения без физического его выполнения предлагает особые преимущества для реабилитации после инсульта, позволяя пациентам с тяжелыми двигательными нарушениями участвовать в терапевтических вмешательствах. Парадигмы ДВ обычно включают визуальные и/или кинестетические образы. Визуальное воображение подразумевает визуализацию движения конечности от первого или третьего лица, а кинестетическое – ментальное моделирование соматосенсорного опыта, связанного с выполнением движения. Обе модальности способствуют обработке информации и активации коры головного мозга, несмотря на различия их нейронных механизмов [47]. G. Bartur с коллегами продемонстрировали, что величина десинхронизации высокого мю- (10–12 Гц) и нижнего бета-диапазона (12–20 Гц) в моторной коре во время намерения и двигательной попытки прямо пропорциональна остаточной силе и ЭМГ-активности парализованной руки, а также обратно пропорциональна размеру поражения [48]. Результаты этого и многих других исследований, доказывающих связь клинических проявлений инсульта с нарушенными паттернами активации узлов церебральных сетей и их внутри- и межполушарных связей [1, 49], поддерживают интерес к конкретным структурам мозга как потенциальным мишеням НБУ в поиске алгоритмов управляемой нейропластичности вообще и после инсульта в частности. Вместе с тем точность картирования зон активности мозга по записи ЭЭГ весьма условна, поскольку результирующая представляет собой сумму сигналов огромного количества нейронов, искаженную за счет сопротивления слоев тканей под электродом. В какой-то степени проблема решается увеличением числа отведений [50], однако в смысле пространственного разрешения технологии фМРТ вне конкуренции.

Сигнал функциональной МРТ как мишень саморегуляции в реабилитации инсульта

В основе технологии фМРТ лежит визуализация, зависящая от уровня оксигенации крови (blood oxygenation level-dependent, BOLD) [51]. С физиологической точки зрения изображения обеспечиваются феноменом нейроваскулярного сопряжения – регионального изменения кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов [52]. В этом случае разница намагниченности окси- и дезоксигемоглобина используется как эндогенный контраст для получения сигнала BOLD-фМРТ. Таким образом, нейронная активность измеряется косвенно, через ее предполагаемый гемодинамический коррелят. При этом считается, что существует относительно прямая связь между BOLD и популяционной синаптической активностью нейронов, а также опосредованная и более изменчивая – с клеточными потенциалами действия нейронов [53].

Основное преимущество фМРТ – это ее превосходное пространственное разрешение, позволяющее локализовать участки объемом до одного кубического миллиметра, в том числе в глубинных отделах мозга. Кроме того, корреляционный анализ временных рядов активации способен дать довольно отчетливое представление о взаимосвязи удаленных областей внутри распространенных сетей и между ними (функциональные связи, ФС) [54, 55], обогащая нейронауку знаниями о закономерностях работы мозга в норме и патологии. Сегодня можно утверждать, что регистрация BOLD-сигнала – оптимальный инструмент картирования функционального состояния целых нейронных ансамблей, привлекающий внимание как для фундаментальных исследований мозга, так и для решения прикладных задач, в том числе в области НБУ.

Схематично фМРТ-эксперимент выглядит следующим образом: в соответствии с исследовательской задачей испытуемый, находясь в томографе, выполняет когнитивные, речевые, моторные или другие задания; команды выводятся

на экран, который он видит через специальную систему зеркал, закрепленную над головой. Стимулы могут предъявляться блоками (блоковый дизайн) или случайным образом (дискретный дизайн); иногда прибегают к комбинации этих вариантов (смешанный дизайн). В результате сканирования записывается 4D-серия функциональных данных градиентного эха и 3D-серия анатомических данных высокого разрешения (обычно в Т1-последовательности). Изменения МРТ-сигнала в зонах активации обычно не превышают 1–2 %, поэтому для получения наглядных карт высокого разрешения необходимо несколько этапов обработки данных. В частности, после коррекции движения головы (а это неизбежно при выполнении заданий, несмотря на использование различных фиксирующих приспособлений – мягкие прокладки, маски, зажимы на головной катушке и проч.) производятся компьютерная обработка и сопоставление высокоточных анатомических и «размытых» функциональных данных, что позволяет затем локализовать зоны активации. На этом этапе также сводятся к минимуму различия самих режимов сканирования (обычно для функциональных данных это режим «градиентное эхо», для анатомических – Т1). Далее с помощью специальных математических алгоритмов выполняется пространственная нормализация – преобразование изображений отдельных регионов мозга и приведение их к единой пространственной системе координат. В настоящее время наиболее распространенной в фМРТ признается система, разработанная в Монреальском неврологическом институте [56]. Следует иметь в виду, что пространственная нормализация никогда не бывает абсолютно точной, поэтому гомологичные регионы и зоны их активации могут оказаться смещенными относительно друг друга. Для решения данной проблемы применяется гауссова функция сглаживания; это в определенной степени ухудшает пространственное разрешение, однако такое «размывание» зон активации каждого исследуемого увеличивает участки их перекрытия и облегчает групповой анализ. Для функциональных данных строится статистическая карта активации на основе кривой зависимости интенсивности МРТ-сигнала от времени для каждого воксела изображения в покое и при выполнении задания. Затем карта активации совмещается с анатомическими данными, и получаются наглядные цветные изображения, например, как на рисунке (изображения взяты из исследовательских архивов авторов).

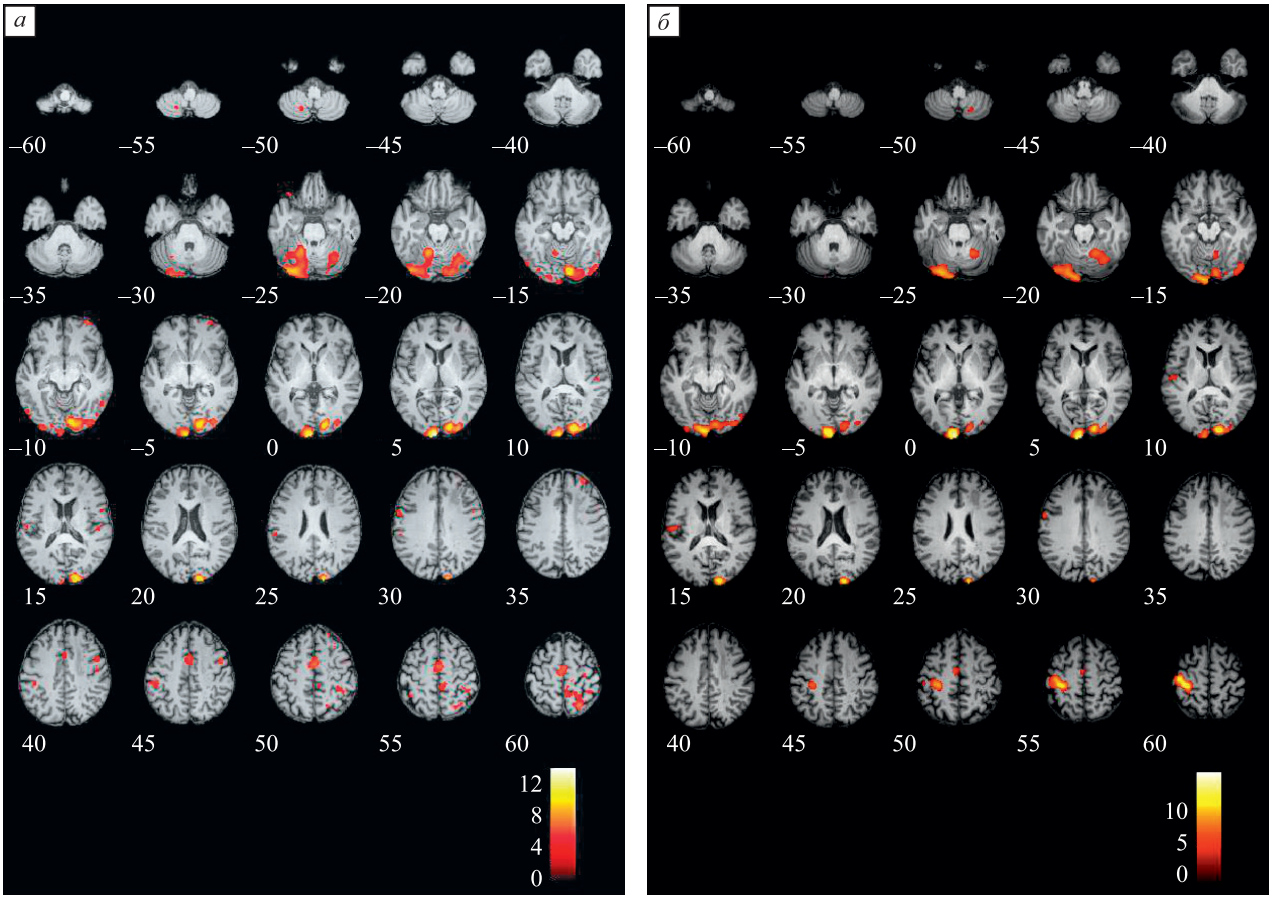
Сигнал фМРТ в контуре обратной связи (фМРТ-НБУ) позволяет пациенту, находящемуся внутри МРТ-сканера, наблюдать и произвольно регулировать BOLD целевых областей своего мозга в режиме реального времени [57]. Это стало возможным благодаря совершенствованию методов регистрации сигнала, вычислительных мощностей и алгоритмов, обеспечивающих обработку и отображение данных практически одновременно [58]. фМРТ-НБУ обладает уникальным преимуществом: оно дает возможность точно локализовать нейрофизиологическую активацию, что позволяет проводить точечные исследования взаимосвязи между когнитивно-поведенческой функцией и изменениями нейропластичности, в том числе в глубинных структурах мозга [59, 60]. Постобработка массива данных, полученных в экспериментах фМРТ-НБУ, раскрывает также участие нецелевых территорий мозга (например, анализ всего мозга) в процессе обучения саморегуляции и позволяет наблюдать динамику связностей церебральных сетей, предоставляя числовое выражение нейропластичности (имеется в виду изменение коэффициентов корреляции активации регионов [61]). Изменения паттернов активации (как целевых регионов, так и функционально связанных с ними), достигнутые в ходе сессий фМРТ-НБУ, могут сохраняться длительное время, обеспечивая нейрофизиологическую основу приобретаемого ментального навыка [62].

Принципиальная возможность произвольно усиливать BOLD (а значит, локальный кровоток и активацию) в областях, функционально и/или территориально связанных с участком повреждения мозга, всегда выглядела привлекательно с точки зрения терапевтического потенциала. Первое исследование, подтверждающее способность пациентов с гемипарезом после подкоркового инсульта увеличивать сигнал фМРТ из вентральной премоторной коры (vPMC), опубликовано в 2012 г. TMC, дополнявшая протокол этой работы, позволила выявить корреляции между уровнем BOLD-сигнала в vPMC и степенью внутрикорковой фасилитации в процессе ДВ с обратной связью. Таким образом, была предпринята попытка объяснить механизмы моторного обучения в тренинге фМРТ-НБУ после инсульта, хотя оценка собственно функциональных исходов не проводилась [63].

Основываясь на идее, что использование ФС может быть более эффективным, чем управление активностью конкретных регионов [64, 65], S.L. Liew с коллегами провели исследование, в котором пациенты с хроническим инсультом обучались укреплять ФС периинфарктных областей M1 и таламуса поврежденного полушария; клиническая значимость подхода не изучалась [66]. В другой работе реализована идея мониторинга ЭЭГ в сессиях фМРТ-НБУ у пациентов с хрони-

ческим инсультом [67], и это было в тренде изучения осуществимости собственно бимодальных платформ НБУ при инсульте. Сравнительно недавно опубликованы предварительные данные «проверки концепции» новой парадигмы, в которой участники обучаются не просто активировать целевой регион, но регулировать степень этой активации – так называемый «градуированный фМРТ-тренинг». После двух тренировочных сессий ДВ все пять пациентов обучились активировать сигнал BOLD из SMA на стороне инсульта. Однако малый размер и клиническая гетерогенность выборки не позволяют делать обоснованные практические выводы [68].

Первое рандомизированное клиническое исследование фМРТ-НБУ опубликовано в 2022 г. В нем участники, воображая движение паретичной рукой, должны были добиваться смещения латерализации сигнала M1 в сторону пораженного полушария (упомянем, что с гиперактивацией здорового полушария ассоциируют худший прогноз восстановления при инсульте, хотя роль его в компенсации утраченных функций все еще остается предметом дискуссий [69]). И хотя отчетливых межгрупповых различий в результатах клинических тестов после курса тренировок не выявлено, уменьшение асимметрии кортикоспинального тракта в основной группе по данным диффузионно-тензорной МРТ может служить



фМРТ-карты активации мозга пациента с инсультом давностью 5 недель при движении левой паретичной (а) и правой здоровой рукой (б). Цветом обозначены зоны активации, наложенные на анатомические изображения высокого разрешения. При движении паретичной рукой (а) сигнал первичной моторной коры (M1) не регистрируется; активируются оба полушария мозжечка, участки затылочных долей и SMA справа. Движение здоровой рукой (б) сопровождается активацией M1 и SMA слева и левого полушария мозжечка (FWE <0,05)

fMRI maps of brain activation in a patient with a 5-week history of stroke during movement of the left paretic (a) and right healthy hand (б). Activation zones are marked in color and superimposed on high-resolution anatomical images. During movement of the paretic hand (a), the signal of the primary motor cortex (M1) is not recorded; both hemispheres of the cerebellum, parts of the occipital lobes, and the supplementary motor area on the right are activated. Movement of the healthy hand (б) is accompanied by activation of M1 and supplementary motor area on the left and the left hemisphere of the cerebellum (FWE < 0.05)

доказательством потенциально благоприятных структурных перестроек мозга под влиянием НБУ [70].

Очевидно, что нарушения восприятия и речевые расстройства в постинсультной дезадаптации не менее значимы, чем гемипарез. При этом они представляют особые трудности для протоколов НБУ, поскольку сама концепция технологии опирается на волевой компонент, предполагая активное участие пациента в обучении. Тем не менее продемонстрирована принципиальная осуществимость тренировок, нацеленных на структуры мозга, ответственные за восприятие пространства и речь [71–73]. Сведения о них и упомянутых выше работах обобщены в табл. 2. Таким образом демонстрируется, что высокое пространственное разрешение фМРТ позволяет выбрать в качестве мишени НБУ практически любую структуру, прямо или косвенно связанную с целевой функцией или симптомом болезни. Однако гемодинамический ответ – это медленный сигнал, и для получения одного эхопланарного изображения и, следовательно, предъявления обратной связи требуется несколько секунд. Такая задержка сканирования затрудняет не только конструирование платформы НБУ, но и последующий анализ временны́х параметров реакции мозга на стимулы. ЭЭГ, напротив, имеет миллисекундное временное разрешение, регистрируя электрофизиологическую активность мозга практически в реальном времени, и потому лучше подходит для изучения динамических процессов в мозге. Учитывая сильные и слабые стороны каждого метода, их сочетание может дать представление о функциях мозга, которые нельзя изучить средствами только одного из них. И хотя объединение сигналов двух модальностей имеет определенные недостатки, особенно в отношении качества записи, получение дополнительных наборов данных в ответ на одни и те же изменения спонтанной или вызванной активности мозга является привлекательной перспективой для нейронаук вообще и НБУ в частности.

Объединение ЭЭГ и фМРТ в контуре обратной связи: проблема качества сигналов двух модальностей

Обеспечение одновременной регистрации фМРТ и ЭЭГ – нетривиальная задача, ее решение потребовало развития технологий аппаратного и программного обеспечения, методов обработки и интеграции двух наборов данных. Во-первых, приходится учитывать, что магнитные поля МРТ-сканера создают в электропроводной системе ЭЭГ напряжение, которое может привести к нагреванию электродов и вызвать ожоги на коже испытуемого. Для минимизации этого эффекта конструкция МР-совместимых электроэнцефалографов предполагает использование материалов с низкой электропроводностью и дополнительных защитных кожухов для отводящих проводов; оказалось также, что определенное значение имеют количество электродов и конфигурация электродной шапочки [74, 75]. Поскольку нагрев линейно увеличивается с депонированием радиочастотных импульсов, то для фМРТ-ЭЭГ исследований предлагаются последовательности с их низкой мощностью [76], и это своего рода компромисс между безопасностью и качеством МРТ-изображений. Отметим, что первое сообщение о принципиальной возможности регистрации ЭЭГ внутри томографа опубликовано в 1993 г. Тогда МР-сканирование запускалось оператором вручную во время записи ЭЭГ в фоновом режиме, однако часть ЭЭГ неизбежно скрывалась артефактами, возникающими под влиянием переменного магнитного поля [77]. Отсюда вытекает вторая, не менее важная, чем безопасность, проблема – качество ЭЭГ в агрессивной среде МРТ.

Помимо «обычных» артефактов, наблюдаемых на ЭЭГ в лабораторных условиях (от движения глаз, мышечного напряжения, наводки электросети), существуют помехи, специфичные для условий МРТ. Основные из них – это артефакт градиента (ГА), кардиобаллистический артефакт (КБА) и артефакты движения. ГА возникает при переключении градиента магнитного поля. Амплитуда его в сотни раз превышает амплитуду ЭЭГ и имеет несколько частот, часть из которых совпадает с соответствующими частотами ЭЭГ, и потому без устранения ГА значительный массив электрофизиологических данных, записанных в условиях МРТ-сканирования, может выпадать из анализа. Удаление ГА обеспечивается как вычислительными алгоритмами, так и специальными ЭЭГ-системами, способными измерять артефактные сигналы. В частности, в аппаратуре ЭЭГ используется частота дискретизации 5 кГц. Это значительно больше, чем требуется для записи сигналов ЭЭГ, но необходимо для регистрации быстро меняющихся компонентов ГА [78]. Что касается вычислительных шаблонов, наиболее широко используемым подходом признается метод вычитания среднего артефакта, предложенный еще в 1998 г. [79]. Он основан на усреднении ГА по многим объемам изображений и вычитании полученного среднего значения из записанных для каждого канала данных; в результате остается относительно «чистая» ЭЭГ [80]. Уменьшить остаточный ГА позволяет синхронизация регистрации ЭЭГ с часами сканера: хронометраж

Таблица 2. *фМРТ-нейробиоуправление в реабилитации инсульта*

Table 2. *fMRI neurofeedback in stroke rehabilitation*

Тип исследования	Мишень	Клиническая ситуация	Число пациентов	Число сессий	Исследовательский результат	Ссылка
Осуществимость принципа	Вентральная премоторная кора	Парез руки	2 (хрон.) + 4 здоровых	3	Все участники научились ↑ BOLD ROI	[63]
	Корково-подкорковые ФС на стороне инсульта		4 (хрон.)	2	Трое из четверых обучились усиливать целевую ФС	[66]
Осуществимость принципа одновременной записи ЭЭГ	BOLD iM1	Парез руки	12 (хрон.)	8	Все участники научились ↑ BOLD ROI	[67]
Осуществимость принципа	1-я группа: зрительная кора справа 2-я группа: баланс BOLD зрительной коры билатерально	Левосторонний геминеглект	9 (хрон.): 1-я группа, *n*=6; 2-я группа, *n*=3	3	Участники могли контролировать BOLD ROI, но не межполушарный баланс	[71]
	IFG_L и STG_L	Афазия	4 (хрон.) + 4 здоровых	4	Усиление BOLD ROI и укрепление ФС языковых зон обоих полушарий	[72]
	Градуированный фМРТ-тренинг iSMA	Парез руки	5	2	Все участники научились активации сигнала ROI	[68]
Рандомизированное сравнительное (истинная/ложная обратная связь)	BOLD iM1	Парез руки	24 (хрон.): 12 + 12	3	В основной группе: латерализация BOLD iM1, улучшение в тесте JTT, ↓ асимметрии КСТ	[70]
Осуществимость принципа	↑ BOLD левой надкраевой извилины	Чтение	4 п/остр + 3 здоровых	3	↑ BOLD ROI (у всех), улучшение понимания текста и восприятия на слух (пациенты); ↓ ФС между FPN, DAN, DMN	[73]

Примечание. ROI – регион интереса (целевая область саморегуляции); IFG_L – нижняя лобная извилина слева (зона Брока); STG_L – верхняя височная извилина слева (зона Вернике); iSMA – дополнительная моторная область поврежденного полушария; iM1 – первичная моторная кора поврежденного полушария; JTT – тест Джебсона–Тейлора для оценки функции кисти; латерализация сигнала – преобладание активации целевого региона на стороне повреждения; хрон. – хронический инсульт (давность более 6 мес.); п/остр – подострый инсульт (давность от 3 недель до 6 мес.); КСТ – кортикоспинальный тракт; FPN – фронто-париетальная сеть (или центральная исполнительная сеть); DAN – дорсальная сеть внимания; DMN – сеть пассивного режима работы мозга.

артефакта обеспечивает точность соответствия шаблона среднего артефакта вычитаемому артефакту [81]. Такие подходы реализованы в качестве стандарта в наиболее распространенных коммерчески доступных ЭЭГ-совместимых системах.

КБА является результатом взаимодействия статического магнитного поля и сердечного цикла испытуемого и, как считается, обусловлен несколькими механизмами: током электропроводящей жидкости (крови), смещениями компонентов ЭЭГ-системы под влиянием сердечных сокращений и пульсовой волной артерий [82, 83]. Самым распространенным методом, используемым для удаления КБА, как и в случае с ГА, является метод вычитания среднего артефакта сам по себе или в комбинации (например, с анализом независимых компонентов или с другими) [79]. Хотя, отметим, что физиологическая изменчивость КБА, схожесть его частоты и амплитуды с исследуемыми сигналами ЭЭГ делает удаление его потенциально более сложной задачей, чем извлечение относительно стабильного ГА.

Артефакты, связанные с движением, могут быть обусловлены как изменением положения головы испытуемого, так и смещением электродов и/или проводов ЭЭГ-системы (под воздействием магнитного поля или из-за движений головы). Если артефакты от смещения элементов оборудования можно уменьшить путем оптимизации его установки, то избежать артефактов от движения обследуемого сложнее, поскольку даже фиксирующие приспособления не исключают минимальной мобильности. Это становится еще более актуальным в особых группах пациентов, где движения более вероятны (например, дети или лица с эпилепсией, нарушениями сознания, когнитивной дисфункцией и т.п.), а также в экспериментах с двигательными задачами. Поскольку движения головы непредсказуемы или нерегулярны, метод вычитания шаблона, который используется для удаления ГА и КБА, не применим. Простое исключение фрагментов записей, загрязненных артефактами движения, – также не идеальное решение из-за потенциальной потери значимых данных. Альтернативный подход заключается в использовании дополнительного оборудования для регистрации артефактов движения по независимым от ЭЭГ каналам. Среди предложенных приспособлений выделим углеродные проволочные петли (carbon wire loops, CWL) [84] и специальные шапочки для ЭЭГ, включающие электроды, встроенные в референтный слой с проводимостью, аналогичной проводимости тканей, и электрически изолированные от кожи головы (делают применимым метод вычитания артефактов референтного слоя) [85, 86]. В общих чертах принцип обеих систем заключается в том, что измерение напряжения в канале, независимом, но близком к каналам ЭЭГ, позволяет регистрировать артефакты движения независимо от сигнала ЭЭГ, а затем удалять их с помощью регрессии. Дополнительным преимуществом является то, что эти методы могут быть использованы также для решения проблем остаточного ГА и КБА [87]. Отметим, что CWL доступны сейчас в виде коммерческого аппаратного решения в составе коммерческого программного обеспечения; ожидается, что их применение станет стандартной практикой для обработки артефактов в данных ЭЭГ, зарегистрированных в сканере [88].

Следует помнить, что артефакты движения влияют также на качество фМРТ-изображений. Для решения этой проблемы предложена система проспективной коррекции движения на основе муаровых маркеров фазового слежения МРТ-совместимой оптической камеры [89]. Вкратце, информация с камеры используется для обновления радиочастотных импульсов и градиентов с учетом положения головы испытуемого в режиме реального времени. Такая система позволяет улучшить качество данных как фМРТ, так и ЭЭГ за счет коррекции не только артефактов движения (в том числе крупных), но и остаточных КБА и ГА [90–92].

Несмотря на ряд предложенных решений, качество ЭЭГ, записанной во время МРТ-сканирования, остается открытой проблемой [79]. При этом очевидно, что создание систем проспективной коррекции артефактов в реальном времени критически важно для приложений ЭЭГ-фМРТ-НБУ и интерфейсов «мозг–компьютер». Вообще, разработка и реализация бимодальной платформы ЭЭГ и фМРТ, способной регистрировать и обрабатывать сигналы, моделировать обратную связь и взаимодействовать с испытуемыми в режиме реального времени, – весьма ресурсоемкая задача. Две совершенно разные аппаратные и программные подсистемы должны работать синхронно и без ущерба для производительности в реальном времени. Качественное сопряжение информации, извлекаемой из каждой модальности, позволяет на этапе постобработки рассматривать гибридную платформу фМРТ-ЭЭГ-НБУ в контексте более глубокого понимания физиологической активности мозга. Для решения разных исследовательских задач предложено несколько способов интеграции данных ЭЭГ и фМРТ; их принято разделять на симметричные подходы, основанные на моделях или на данных, объединяющих обе модальности в совместный анализ, и асимметричные подходы, где информация из

Таблица 3. *фМРТ-ЭЭГ-НБУ после инсульта*

Table 3. *fMRI-EEG neurofeedback in stroke rehabilitation*

Тип исследования	Мишень НБУ	Клиническая задача	число пациентов	Число сессий	Исследовательский результат	Ссылка
Исследование доказательства принципа	iSMA; целевой диапазон ЭЭГ не указан	Функция левой руки	2 (хрон.)	2	Модуляция ритма ЭЭГ достигалась сложнее, чем активация BOLD	[98]
Пилотное	iM1 и iSMA (ДВ) справа; СМР ЭЭГ (8–30 Гц) на C4		4 (хрон.)	2 сессии фМРТ-ЭЭГ НБУ + 3 сессии ЭЭГ-НБУ	Все смогли активировать iSMA, но только двое, с сохранным КСТ, добивались преобладания активации iM1. Этот показатель коррелировал с улучшением по FM-UE	[99]
Рандомизированное сравнительное (фМРТ-ЭЭГ-НБУ и ДВ)	iM1 и iSMA (ДВ); бета-ритм (12–20 Гц) на C3 и C4	Функция руки	30 (хрон.): 15 + 15	5 сессий фМРТ-ЭЭГ-НБУ + 9 сессий ЭЭГ-НБУ	В группе НБУ лучше FMA-UE; IL ЭЭГ (но не фМРТ). Межгрупповых различий карт активации iM1 или iSMA нет	[100]
	iM1 и iSMA (ДВ); мю- (8–13 Гц) и бета2-диапазоны (18–26 Гц) на C3-C4		14 (п/остр): 7 + 7	6	ФС iM1-cM1 в основной группе стабильнее, чем в контрольной; ФС iSMA-cCer ослабла в основной группе. Эти тренды коррелировали с клиническими тестами	[61]

Примечание. FMA-UE – тест Фугля–Маера для функции руки [43]; iSMA – дополнительная моторная область поврежденного полушария; iM1 – первичная моторная кора поврежденного (ипсилатерального) полушария; cM1 – первичная моторная кора неповрежденного (контралатерального) полушария; cCer – мозжечок противоположной стороны; LI – индекс латерализации сигнала, показатель преобладания активации целевого региона на стороне повреждения; хрон. – хронический инсульт (давность более 6 мес.); п/остр – подострый инсульт (давность от 3 недель до 6 мес.); КСТ – кортикоспинальный тракт.

одной модальности используется для прогнозирования или ограничения другой [93–95].

Первая реализация мультимодальной системы фМРТ-ЭЭГ-НБУ для целей произвольной нейромодуляции мозга состоялась в 2014 г. В ходе эксперимента здоровые добровольцы выполняли задание по индукции положительных эмоций, вызывая счастливые автобиографические воспоминания, одновременно пытаясь регулировать и увеличивать два индикатора нейробиоуправления (фМРТ-НБУ и ЭЭГ-НБУ) на экране. фМРТ-компонента НБУ была основана на BOLD-активации в области левой миндалины, ЭЭГ – на полушарной (лево-правой) фронтальной асимметрии мощности ритма в высокобета-диапазоне (21–30 Гц). Это исследование задало тон дальнейшему развитию технологии: в нем, помимо программно-аппаратной составляющей метода, была показана физиологическая совместимость двух типов НБУ. Кроме того, на основе полученных результатов высказано предположение, что для коррекции поведенческих нарушений фМРТ-ЭЭГ-НБУ может оказаться более эффективным, чем фМРТ-НБУ или ЭЭГ-НБУ по отдельности [96]. Аналогичные предположения высказаны в другом эксперименте с задачей на двигательное воображение: активации моторных зон, выявленные при офлайн-анализе фМРТ, были сильнее во время фМРТ-ЭЭГ-НБУ, чем во время ЭЭГ-НБУ [97].

Бимодальная фМРТ-ЭЭГ платформа НБУ в реабилитации инсульта

Первые пилотные исследования осуществимости фМРТ-ЭЭГ-НБУ в популяции больных инсультом опубликованы сравнительно недавно. Пациенты обучались воображать движение паретичной рукой так, чтобы добиваться BOLD-активации моторных зон и десинхронизации сенсомоторного ритма на центральных отведениях [98, 99]. Авторы сделали предварительные выводы об ассоциациях между навыком управления сигналом BOLD из M1 поврежденного полушария и функцией руки [99]. Чуть позже тот же коллектив авторов в рандомизированном сравнительном исследовании продемонстрировал улучшение клинических тестов в группе фМРТ-ЭЭГ-НБУ, но не в контрольной, где пациенты практиковали ДВ без обратной связи; вместе с тем межгрупповых различий в фМРТ-картах активации целевых моторных зон не было [100]. Видимо, НБУ задействует дополнительные механизмы восстановления после инсульта, обеспечиваемые не только и не столько узлами моторной системы мозга, но функциональной реорганизацией глобальных сетей, в том числе когнитивных [7]. Изучению клинико-сетевых ассоциаций после курса фМРТ-ЭЭГ-НБУ у пациентов после инсульта посвящено наше недавнее исследование; в группе НБУ выявлена тенденция к укреплению тех ФС моторной сети, которые коррелируют с лучшими клиническими показателями [61]. Данные об упомянутых исследованиях обобщены в табл. 3. К сожалению, анализ ассоциаций сигналов двух модальностей в этих работах не проводился.

Заключение

Совершенствование вычислительных и аппаратных технологий расширяет область применения НБУ в реабилитации инсульта как с точки зрения персонализированного подхода к эффективному рекрутированию собственного восстановительного резерва мозга, так и с точки зрения создания ассистивных моделей экзоскелетов, управляемых определенными ментальными стратегиями. Здесь мы описали один из векторов развития концепции НБУ, нацеленный на более детальное понимание пространственно-временной динамики нейропластических процессов, основой которого служит мультимодальная функциональная нейровизуализация. И хотя фМРТ-ЭЭГ-НБУ после инсульта имеет пока короткую историю, а многие вопросы остаются открытыми, перспектива его практического применения привлекательна потенциальной гибкостью протоколов, с помощью которых пациент обучается осознавать и регулировать нейрофизиологические параметры своего мозга, превращаясь из пассивного объекта лечебных воздействий в активного их субъекта.

Список литературы / References

1. Guggisberg A.G., Koch P.J., Hummel F.C., Buetefisch C.M. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin. Neurophysiol.* 2019;130(7):1098–1124. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.004

2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

3. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. М., 2024. 328 с.

Ischemic stroke and transient ischemic attack: clinical guidelines. M., 2024. 238 p. [In Russian].

4. Zich C., Debener S., Kranczioch C., Bleichner M.G., Gutberlet I., de Vos M. Real-time EEG feedback during simultaneous EEG–fMRI identifies

the cortical signature of motor imagery. *Neuroimage.* 2015;114:438–447. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.020

5. Kamiya J. The first communications about operant conditioning of the EEG. *J. Neurother*. 2011;15(1):65–73.doi:10.1080/10874208.2011.545764

6. Sterman M.B. Neurophysiological and clinical studies of sensorimotor EEG biofeedback training: Some effects on epilepsy. *Seminars in Psychiatry.* 1973;5:507–525.

7. Ros T., Munneke M.A., Ruge D., Gruzelier J.H., Rothwell J.C. Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *Eur. J. Neurosci.* 2010;31(4):770–778. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07100.x

8. Ponomarenko A.A., Li J., Korotkova T.M., Huston J.P., Haas H.L. Frequency of network synchronization in the hippocampus marks learning. *Eur. J. Neurosci.* 2008;27(11):3035–3042. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06232.x

9. Fries P., Womelsdorf T., Oostenveld R., Desimone R. The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4. *J. Neurosci.* 2008;28(18):4823–4835. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4499-07.2008

10. Oishi N., Mima T., Ishii K., Bushara K.O., Hiraoka T., Ueki Y., Fukuyama H., Hallett M. Neural correlates of regional EEG power change. *Neuroimage.* 2007;36(4):1301–1312. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.030

11. Zhang Y., Chen Y., Bressler S.L., Ding M. Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience.* 2008;156(1):238–246. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.061

12. Moore N.C. A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders. *Clin. Electroencephalogr.* 2000;31(1):1–6. doi: 10.1177/155005940003100105

13. Hammond D.C. Neurofeedback with anxiety and affective disorders. Child. Adolesc. Psychiatr. *Clin. N. Am.* 2005;14(1):105–123, VII. doi: 10.1016/j.chc.2004.07.008

14. Neuper C., Wörtz M., Pfurtscheller G. ERD / ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Prog. Brain Res.* 2006;159:211–222. doi:10.1016/S0079-6123(06)59014-4

15. Sauseng P., Klimesch W., Gerloff C., Hummel F.C. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia.* 2009;47(1):284–288. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.021

16. Rougeul-Buser A., Buser P. Rhythms in the alpha band in cats and their behavioural correlates. *Int. J. Psychophysiol*. 1997;26(1-3):191–203. doi: 10.1016/s0167-8760(97)00764-2

17. Thut G., Nietzel A., Brandt S.A., Pascual-Leone A. Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J. Neurosci*. 2006;26(37):9494–9502. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006

18. Peniston E.G., Kulkosky P.J. Alpha-theta brainwave neurofeedback for Vietnam veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Med. Psychother.* 1991; 4(1):47–60.

19. Nooripour R., Viki M.G., Ghanbari N., Farmani F., Emadi F. Alpha/Theta neurofeedback rehabilitation for improving attention and working memory in female students with learning disabilities. *OBM Neurobiol*. 2024;8(3);1–20. doi:10.21926/obm.neurobiol.2403229

20. Xia Z., Yang P.Y., Chen S.L., Zhou H.Y., Yan C. Uncovering the power of neurofeedback: a meta-analysis of its effectiveness in treating major depressive disorders. *Cereb. Cortex.* 2024;34(6):bhae252. doi: 10.1093/cercor/bhae252

21. Hammond D.C. Quantitative electroencephalography patterns associated with medical conditions. *Biofeedback.* 2006;34(3);87–94.

22. Rabiller G., He J.W., Nishijima Y., Wong A., Liu J. Perturbation of brain oscillations after ischemic stroke: A potential biomarker for post-stroke function and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(10):25605–25640. doi: 10.3390/ijms161025605

23. Pfurtscheller G., Brunner C., Schlögl A., Lopes da Silva F.H. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *Neuroimage*. 2006;31(1):153–159. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.003

24. Evans J.R., Abarbanel A. Introduction to quantitative EEG and neurofeedback. San Diego Calif: Academic Press, 1999. 406 p.

25. Sanei S., Chambers J.A. EEG signal processing. John Wiley & Sons, 2013. 125 p. doi:10.1002/9780470511923

26. Hammond D.C. What is neurofeedback: An update. *J. Neurother.* 2011;15(4):305–336. doi: 10.1080/10874208.2011.623090

27. Bai Z., Fong K.N.K., Zhang J.J., Chan J., Ting K.H. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Neuroeng. Rehabil*. 2020;17(1):57. doi: 10.1186/s12984-020-00686-2

28. Kruse A., Suica Z., Taeymans J., Schuster-Amft C. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke – A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):385. doi: 10.1186/s12883-020-01960-5

29. Xie Y.L., Yang Y.X., Jiang H., Duan X.Y., Gu L.J., Qing W., Zhang B., Wang Y.X. Brain-machine interface-based training for improving upper extremity function after stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Neurosci.* 2022;16:949575. doi:

10.3389/fnins.2022.949575

30. Pichiorri F., Morone G., Petti M., Toppi J., Pisotta I., Molinari M., Paolucci S., Inghilleri M., Astolfi L., Cincotti F., Mattia D. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann. Neurol.* 2015;77(5):851–865. doi: 10.1002/ana.24390

31. Mottaz A., Corbet T., Doganci N., Magnin C., Nicolo P., Schnider A., Guggisberg A.G. Modulating functional connectivity after stroke with neurofeedback: Effect on motor deficits in a controlled cross-over study. *Neuroimage Clin.* 2018;20:336–346. doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.029

32. Brunner I., Lundquist C.B., Pedersen A.R., Spaich E.G., Dosen S., Savic A. Brain computer interface training with motor imagery and functional electrical stimulation for patients with severe upper limb paresis after stroke: A randomized controlled pilot trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2024;21(1):10. doi: 10.1186/s12984-024-01304-1

33. Cha S., Kim K.T., Chang W.K., Paik N.J., Choi J.S., Lim H., Kim W.S., Ku J. Effect of electroencephalography-based motor imagery neurofeedback on mu suppression during motor attempt in patients with stroke. *J. Neuroeng. Rehabil*. 2025;22(1):119. doi: 10.1186/s12984-025-01653-5

34. Bundy D.T., Souders L., Baranyai K., Leonard L., Schalk G., Coker R., Moran D.W., Huskey T., Leuthardt E.C. Contralesional brain – Computer interface control of a powered exoskeleton for motor recovery in chronic stroke survivors. *Stroke.* 2017;48(7):1908–1915. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016304

35. Chen S., Cao L., Shu X., Wang H., Ding L., Wang S.-H., Jia J. Longitudinal electroencephalography analysis in subacute stroke patients during intervention of brain – Computer interface with exoskeleton feedback. *Front. Neurosci.* 2020;14:809. doi: 10.3389/fnins.2020.00809

36. Luo X. Effects of motor imagery-based brain-computer interface-controlled electrical stimulation on lower limb function in hemiplegic patients in the acute phase of stroke: a randomized controlled study. *Front. Neurol.* 2024;15:1394424. doi: 10.3389/fneur.2024.1394424

37. Bearden T.S., Cassisi J.E., Pineda M. Neurofeedback training for a patient with thalamic and cortical infarctions. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2003;28(3):241–253. doi: 10.1023/a:1024689315563

38. Rayegani S.M., Raeissadat S.A., Sedighipour L., Rezazadeh I.M., Bahrami M.H., Eliaspour D., Khosrawi S. Effect of neurofeedback and electromyographic-biofeedback therapy on improving hand function in stroke patients. *Top. Stroke. Rehabil*. 2014;21(2):137–151. doi: 10.1310/tsr2102-137

39. Lee Y.S., Bae S.H., Lee S.H., Kim K.Y. Neurofeedback training improves the dual-task performance ability in stroke patients. *Tohoku. J. Exp. Med*. 2015;236(1):81–88. doi: 10.1620/tjem.236.81

40. Kober S.E., Schweiger D., Witte M., Reichert J.L., Grieshofer P., Neuper C., Wood G. Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2015;12:107. doi: 10.1186/s12984-015-0105-6

41. Kober S.E., Schweiger D., Reichert J.L., Neuper C., Wood G. Upper Alpha Based Neurofeedback training in chronic stroke: Brain plasticity processes and cognitive effects. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2017;42(1):69–83. doi: 10.1007/s10484-017-9353-5

42. Sánchez Cuesta F.J., González-Zamorano Y., Moreno-Verdú M., Vourvopoulos A., Serrano I.J., Del Castillo-Sobrino M.D., Figueiredo P., Romero J.P. Effects of motor imagery-based neurofeedback training after bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke upper limb motor function: an exploratory crossover clinical trial. *J. Rehabil. Med*. 2024;56:jrm18253. doi: 10.2340/jrm.v56.18253.

43. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Римкевичус А.А., Мельченко Д.А., Ильина К.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С., Зайцев А.В., Клочков А.С., Люкманов Р.К., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е., Гатина П.А., Кутлюбаев М.А., Пирадов М.А. Валидация русскоязычной версии шкалы Фугл–Мейера для оценки состояния пациентов с постинсультным парезом. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2021;121(8–2):86–90. doi: 10.17116/jnevro202112108286

Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A., Rimkevichus A.A., Melchenko D.A., Ilyina K.A., Zhirova E.S., Taratukhina A.S., Zaitsev A.B., Klochkov A.S., Lyukmanov R.K., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E., Gatina G.A., Kutlyubaev M.A., Piradov M.A. Validation of the Russian version of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance for assessment of patients with post-stroke paresis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8-2):86–90. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202112108286. PMID: 34553587

44. Platz T., Pinkowski C., van Wijck F., Kim I.H., di Bella P., Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin. Rehabil*. 2005;19(4):404–411. doi: 10.1191/0269215505cr832oa

45. Tong Y., Pendy J.T. Jr., Li W.A., Du H., Zhang T., Geng X., Ding Y. Motor imagery-based rehabilitation: Potential neural correlates and clinical application for functional recovery of motor deficits after stroke. *Aging Dis.* 2017;8(3):364–371. doi: 10.14336/AD.2016.1012

46. Machado T.C., Carregosa A.A., Santos M.S., Ribeiro N.M.D.S., Melo A. Efficacy of motor imagery additional to motor-based therapy in the recovery of motor function of the upper limb in post-stroke individuals: a systematic review. *Top. Stroke Rehabil*. 2019;26(7):548–553. doi: 10.1080/10749357.2019.1627716

47. Lee W.H., Kim E., Seo H.G., Oh B.M.,

Nam H.S., Kim Y.J., Lee H.H., Kang M.G., Kim S., Bang M.S. Target-oriented motor imagery for grasping action: different characteristics of brain activation between kinesthetic and visual imagery. *Sci. Rep*. 2019;9(1):12770. doi: 10.1038/s41598-019-49254-2

48. Bartur G., Pratt H., Soroker N. Changes in mu and beta amplitude of the EEG during upper limb movement correlate with motor impairment and structural damage in subacute stroke. *Clin. Neurophysiol*. 2019;130(9):1644–1651. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.008

49. Grefkes C., Ward N.S. Cortical reorganization after stroke: How much and how functional? *Neuroscientist.* 2014;20(1):56–70. doi: 10.1177/1073858413491147

50. Luu P., Tucker D.M., Englander R., Lockfeld A., Lutsep H., Oken B. Localizing acute stroke-related EEG changes: assessing the effects of spatial undersampling. *J. Clin. Neurophysiol*. 2001;18(4):302–317. doi: 10.1097/00004691-200107000-00002

51. Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 1990;87(24):9868–9872. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868

52. Phillips A.A., Chan F.H., Zheng M.M., Krassioukov A.V., Ainslie P.N. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2016;36(4):647–664. doi: 10.1177/0271678X15617954

53. Arthurs O.J., Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends. Neurosci.* 2002;25(1):27–31. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01995-0

54. Power J.D., Cohen A.L., Nelson S.M., Wig G.S., Barnes K.A., Church J.A., Vogel A.C., Laumann T.O., Miezin F.M., Schlaggar B.L., Petersen S.E. Functional network organization of the human brain. *Neuron.* 2011;72(4):665–678. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.006

55. van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):519–534. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008

56. Collins D.L., Zijdenbos A.P., Kollokian V., Sled J.G., Kabani N.J., Holmes C.J., Evans A.C. Design and construction of a realistic digital brain phantom. IEEE Trans. *Med. Imaging*. 1998;17(3):463–468. doi: 10.1109/42.712135

57. Weiskopf N., Sitaram R., Josephs O., Veit R., Scharnowski F., Goebel R., Birbaumer N., Deichmann R., Mathiak K. Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn. Reson. Imaging*. 2007;25(6):1989–1003. doi: 10.1016/j.mri.2007.02.007

58. Cox R.W., Jesmanowicz A., Hyde J.S. Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* 1995;33(2):230–236. doi: 10.1002/mrm.1910330213

59. Zotev V., Krueger F., Phillips R., Alvarez R.P., Simmons W.K., Bellgowan P., Drevets W.C., Bodurka J. Self-regulation of amygdala activation using real-time FMRI neurofeedback. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24522. doi: 10.1371/journal.pone.0024522

60. Caria A., Veit R., Sitaram R., Lotze M., Weiskopf N., Grodd W., Birbaumer N. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage.* 2007;35(3):1238–1246. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.018

61. Хрущева Н.А., Калгин К.В., Савелов А.А., Шурунова А.В., Предтеченская Е.В., Штарк М.Б. Клинико-сетевая динамика функциональных связностей моторной сети и мозжечка по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с постинсультным гемипарезом в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2024;18(1):33–43. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.4

Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Savelov A.A., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B. Changes in clinical and network functional connectivity parameters in motor networks and cerebellum based on resting-state functional magnetic resonance imaging data in patients with post-stroke hemiparesis receiving interactive brain stimulation neurotherapy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2024;18(1):33–43. [In Russian]. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.4

62. Yoo S.S., Lee J.H., O'Leary H., Panych L.P., Jolesz F.A. Neurofeedback fMRI-mediated learning and consolidation of regional brain activation during motor imagery. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2008;18(1):69–78. doi: 10.1002/ima.20139

63. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time FMRI and TMS study. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2012;26(3):256–265. doi: 10.1177/1545968311418345

64. Zilverstand A., Sorger B., Zimmermann J., Kaas A., Goebel R. Windowed correlation: A suitable tool for providing dynamic fMRI-based functional connectivity neurofeedback on task difficulty. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85929. doi: 10.1371/journal.pone.0085929

65. Kim D.Y., Yoo S.S., Tegethoff M., Meinlschmidt G., Lee J.H. The inclusion of functional connectivity information into fMRI-based neurofeedback improves its efficacy in the reduction of cigarette cravings. *J. Cogn. Neurosci*. 2015;27(8):1552–1572. doi: 10.1162/jocn_a_00802

66. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. Neurorehabil. *Neural. Repair*. 2016;30(7):671–675. doi: 10.1177/1545968315619699

67. Савелов А.А., Штарк М.Б., Мельников М.Е., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Циркин Г.М., Рудыч П.Д. Перспективы синхронной фМРТ-ЭЭГ-записи как основы интерактивной стимуляции мозга (на примере последствий инсульта). *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2018;166(9):366–369

Savelov A.A., Shtark M.B., Mel'nikov M.Ye., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Veryovkin E.G., Petrovsky E.D., Pokrovsky M.A., Tsirkin G.M., Rudych P.D. Prospects of synchronous fMRI-EEG recording as the basis for neurofeedback (exemplified on patient with stroke sequelae). *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;166(9):390–393. doi: 10.1007/s10517-019-04357-8

68. Mehler D.M.A., Williams A.N., Whittaker J.R., Krause F., Lührs M., Kunas S., Wise R.G., Shetty H.G.M., Turner D.L., Linden D.E.J. Graded fMRI Neurofeedback training of motor imagery in middle cerebral artery stroke patients: A preregistered proof-of-concept study. *Front. Hum. Neurosci*. 2020;14:226. doi: 10.3389/fnhum.2020.00226

69. Buetefisch C.M. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Front. Neurol*. 2015;6:214. doi: 10.3389/fneur.2015.00214

70. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lührs M., Goebel R., Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain.* 2022;145(10):3391–3404. doi: 10.1093/brain/awac239

71. Robineau F., Saj A., Neveu R., van de Ville D., Scharnowski F., Vuilleumier P. Using real-time fMRI neurofeedback to restore right occipital cortex activity in patients with left visuo-spatial neglect: proof-of-principle and preliminary results. *Neuropsychol. Rehabil.* 2019;29(3):339–360. doi: 10.1080/09602011.2017.1301262

72. Sreedharan S., Arun K.M., Sylaja P.N., Kesavadas C., Sitaram R. Functional connectivity of language regions of stroke patients with expressive aphasia during real-time functional magnetic resonance imaging based neurofeedback. *Brain Connect.* 2019;9(8):613–626. doi: 10.1089/brain.2019.0674

73. Boukrina O., Yamin A., Yue G.H., Kong Y., Koush Y. Feasibility of real-time fMRI neurofeedback for rehabilitation of reading deficits in aphasia. medRxiv [Preprint]. 2025;2025.01.03.25319980. doi: 10.1101/2025.01.03.25319980

74. Angelone L.M., Potthast A., Segonne F., Iwaki S., Belliveau J.W., Bonmassar G. Metallic electrodes and leads in simultaneous EEG-MRI: specific absorption rate (SAR) simulation studies. *Bioelectromagnetics*. 2004;25(4):285–295. doi: 10.1002/bem.10198

75. Carmichael D.W., Thornton J.S., Rodionov R., Thornton R., McEvoy A.W., Ordidge R.J., Allen P.J., Lemieux L. Feasibility of simultaneous intracranial EEG-fMRI in humans: a safety study. *Neuroimage*. 2010;49(1):379–390. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.062

76. Nöth U., Laufs H., Stoermer R., Deichmann R. Simultaneous electroencephalography-functional MRI at 3 T: an analysis of safety risks imposed by performing anatomical reference scans with the EEG equipment in place. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012;35(3):561–571. doi: 10.1002/jmri.22843

77. Ives J.R., Warach S., Schmitt F., Edelman R.R., Schomer D.L. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1993;87(6):417–420. doi.org/10.1016/0013-4694(93)90156-P

78. Allen P.J., Josephs O., Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage.* 2000;12(2):230–239. doi: 10.1006/nimg.2000.0599

79. Bullock M., Jackson G.D., Abbott D.F. Artifact reduction in simultaneous EEG-fMRI: A systematic review of methods and contemporary usage. *Front. Neurol*. 2021;12:622719. doi: 10.3389/fneur.2021.622719

80. Allen P.J., Polizzi G., Krakow K., Fish D.R., Lemieux L. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage.* 1998;8(3):229–239. doi: 10.1006/nimg.1998.0361

81. Mandelkow H., Halder P., Boesiger P., Brandeis D. Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *Neuroimage*. 2006;32(3):1120–1126. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.231

82. Mullinger K.J., Havenhand J., Bowtell R. Identifying the sources of the pulse artefact in EEG recordings made inside an MR scanner. *Neuroimage.* 2013;71:75–83. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.070

83. Yan W.X., Mullinger K.J., Geirsdottir G.B., Bowtell R. Physical modeling of pulse artefact sources in simultaneous EEG/fMRI. *Hum. Brain. Mapp*. 2010;31(4):604–620. doi: 10.1002/hbm.20891

84. Abbott D.F., Masterton R.A., Archer J.S., Fleming S.W., Warren A.E., Jackson G.D. Constructing carbon fiber motion-detection loops for simultaneous EEG-fMRI. *Front. Neurol.* 2015;5:260. doi: 10.3389/fneur.2014.00260

85. Chowdhury M.E., Mullinger K.J., Glover P., Bowtell R. Reference layer artefact subtraction (RLAS): a novel method of minimizing EEG artefacts during simultaneous fMRI. *Neuroimage.* 2014;84:307–319. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.039

86. Steyrl D., Krausz G., Koschutnig K., Edlinger G., Müller-Putz G.R. Reference layer adaptive filtering (RLAF) for EEG artifact reduction in simultaneous EEG-fMRI. *J. Neural. Eng*. 2017;14(2):026003. doi: 10.1088/1741-2552/14/2/026003

87. Daniel A.J., Smith J.A., Spencer G.S., Jorge J., Bowtell R., Mullinger K.J. Exploring the relative efficacy of motion artefact correction techniques for EEG

data acquired during simultaneous fMRI. *Hum. Brain. Mapp*. 2019;40(2):578–596. doi: 10.1002/hbm.24396

88. Warbrick T. Simultaneous EEG-fMRI: What have we learned and what does the future hold? *Sensors (Basel)*. 2022;22(6):2262. doi: 10.3390/s22062262

89. Todd N., Josephs O., Callaghan M.F., Lutti A., Weiskopf N. Prospective motion correction of 3D echo-planar imaging data for functional MRI using optical tracking. *Neuroimage.* 2015;113:1–12. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.013

90. LeVan P., Maclaren J., Herbst M., Sostheim R., Zaitsev M., Hennig J. Ballistocardiographic artifact removal from simultaneous EEG-fMRI using an optical motion-tracking system. *Neuroimage*. 2013;75:1–11. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.039

91. Maziero D., Velasco T.R., Hunt N., Payne E., Lemieux L., Salmon C.E.G., Carmichael D.W. Towards motion insensitive EEG-fMRI: Correcting motion-induced voltages and gradient artefact instability in EEG using an fMRI prospective motion correction (PMC) system. *Neuroimage*. 2016;138:13–27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.003

92. Maziero D., Stenger V.A., Carmichael D.W. Unified retrospective EEG motion educated artefact suppression for EEG-fMRI to suppress magnetic field gradient artefacts during motion. *Brain Topogr*. 2021;34(6):745–761. doi: 10.1007/s10548-021-00870-0

93. Jorge J., van der Zwaag W., Figueiredo P. EEG-fMRI integration for the study of human brain function. *Neuroimage.* 2014;102(Pt 1):24–34. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.114

94. Debener S., Ullsperger M., Siegel M., Fiehler K., von Cramon D.Y., Engel A.K. Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J. Neurosci.* 2005;25(50):11730–11737. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3286-05.2005

95. Ou W., Nummenmaa A., Ahveninen J., Belliveau J.W., Hämäläinen M.S., Golland P. Multimodal functional imaging using fMRI-informed regional EEG/MEG source estimation. *Neuroimage*. 2010;52(1):97–108. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.001

96. Zotev V., Phillips R., Yuan H., Misaki M., Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *Neuroimage*. 2014;85(Pt 3):985–995. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126

97. Perronnet L., Lécuyer A., Mano M., Bannier E., Lotte F., Clerc M., Barillot C. Unimodal versus bimodal EEG-fMRI neurofeedback of a motor imagery task. *Front. Hum. Neurosci*. 2017;11:193. doi: 10.3389/fnhum.2017.00193

98. Lioi G., Fleury M., Butet S., Lécuyer A., Barillot C., Bonan I. Bimodal EEG-fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: a case report. *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2018;61:e482–e483. doi: 10.1016/j.rehab.2018.05.1127

99. Lioi G., Butet S., Fleury M., Bannier E., Lécuyer A., Bonan I., Barillot C. A multi-target motor imagery training using bimodal EEG-fMRI neurofeedback: a pilot study in chronic stroke patients. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:37. doi: 10.3389/fnhum.2020.00037

100. Butet S., Fleury M., Duché Q., Bannier E., Lioi G., Scotto di Covella L., Lévêque-Le Bars E., Lécuyer A., Maurel P., Bonan I. EEG-fMRI neurofeedback versus motor imagery after stroke, a randomized controlled trial. *J. Neuroeng. Rehabil*. 2025;22(1):67. doi: 10.1186/s12984-025-01598-9

Сведения об авторах:

Хрущева Надежда Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4657-2947, e-mail: khrunks@mail.ru
Новиков Денис Андреевич, ORCID: 0009-0005-9455-0701, e-mail: loreinds32@gmail.com
Калгин Константин Викторович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-1873-4454, e-mail: kalginkv@gmail.com
Клебанский Денис Витальевич, ORCID: 0009-0009-9799-8412, e-mail: ritmandme@gmail.com
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Штарк Марк Борисович, д.б.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-2326-4709, e-mail: mark_shtark@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda A. Khrushcheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4657-2947, e-mail: khrunks@mail.ru
Denis A. Novikov, ORCID: 0009-0005-9455-0701, e-mail: loreinds32@gmail.com
Konstantin V. Kalgin, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-1873-4454, e-mail: kalginkv@gmail.com
Denis V. Klebansky, ORCID: 0009-0009-9799-8412, e-mail: ritmandme@gmail.com
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Mark B. Shtark, doctor of biological sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-2326-4709, e-mail: mark_shtark@mail.ru

Поступила в редакцию 19.09.2025
После доработки 07.10.2025
Принята к публикации 24.01.2026

Received 19.09.2025
Revision received 07.10.2025
Accepted 24.01.2026

УДК 616.8-005 DOI: 10.18699/SSMJ20260104
Оригинальное исследование / Research article

Опыт применения технологий искусственного интеллекта в диагностике ишемического инсульта на основе КТ-изображений

Ш.А. Азнаурова, Е.И. Кремнева, К.М. Арзамасов, А.В. Владзимирский, Т.М. Бобровская

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы
127051, г. Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

Резюме

Ишемический инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидизации, что требует совершенствования методов ранней диагностики. Несмотря на широкое использование компьютерной томографии (КТ), выявление ранних признаков ишемии остается сложной задачей из-за ограниченной чувствительности метода в первые часы. Технологии искусственного интеллекта (ИИ) обладают потенциалом для повышения точности диагностики, в том числе для выявления признаков ишемии головного мозга, однако их клиническая применимость требует тщательной оценки. Цель исследования – оценка диагностических показателей сервисов ИИ для автоматического анализа КТ-исследований головного мозга на предмет наличия зон острого ишемического поражения в рамках Московского эксперимента. **Материал и методы**. На материале 100 нативных КТ (50 при ишемическом инсульте, 50 контрольных) проведено ретроспективное исследование. Данные отобраны из Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы. Верификация диагноза выполнялась двумя независимыми рентгенологами с привлечением эксперта в спорных случаях. Оценивались следующие метрики: чувствительность, специфичность, точность и площадь под ROC-кривой (AUC) с 95%-м доверительным интервалом. Обработка исследований выполнялась тремя комплексными сервисами ИИ, предназначенными для выявления патологических изменений на бесконтрастных КТ головного мозга у пациентов с подозрением на наличие острого ишемического инсульта. **Результаты**. Два из трех ИИ-сервисов продемонстрировали высокую диагностическую точность: AUC > 87 %, чувствительность ≥ 83 %, специфичность ≥ 83 %. Третий сервис показал сниженную чувствительность (68 %), что указывает на риск пропуска патологии. **Заключение**. Сервисы ИИ могут служить эффективным инструментом поддержки принятия решений в диагностике ишемического инсульта, особенно при ограниченном времени или недостаточной экспертизе. Однако вариабельность их эффективности подчеркивает необходимость строгой валидации перед клиническим внедрением.

Ключевые слова: искусственный интеллект, нейрорадиология, ишемический инсульт, компьютерная томография, диагностика, автоматический анализ изображений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИР «Научные методологии устойчивого развития технологий искусственного интеллекта в медицинской диагностике» (№ ЕГИСУ 123031500004-5) в соответствии с Приказом от 17.12.2024 № 1184 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2025 год и плановый период 2026 и 2027 годов» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Автор для переписки. Азнаурова Ш.А., e-mail: AznaurovaSA@zdrav.mos.ru

Для цитирования. Азнаурова Ш.А., Кремнева Е.И., Арзамасов К.М., Владзимирский А.В., Бобровская Т.М. Опыт применения технологий искусственного интеллекта в диагностике ишемического инсульта на основе КТ-изображений. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):50–60. doi: 10.18699/SSMJ20260104

Experience of applying artificial intelligence technologies to ischemic stroke diagnosis based on CT images

Sh.A. Aznaurova, E.I. Kremneva, K.M. Arzamasov, A.V. Vladzimirskiy, T.M. Bobrovskaya

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department
127051, Moscow, Petrovka st., 24, bld. 1

Abstract

Ischemic stroke remains one of the leading causes of mortality and disability worldwide, necessitating improvements in early diagnostic methods. Despite the widespread use of computed tomography (CT), detecting early signs of ischemia remains challenging due to the modality's limited sensitivity during the initial hours. Artificial intelligence (AI) technologies show potential for enhancing diagnostic accuracy, including the identification of cerebral ischemia signs, though their clinical applicability requires rigorous evaluation. Aim of the study was to evaluate the diagnostic performance of AI-based services for automated analysis of brain CT scans in detecting acute ischemic lesions within the Moscow Experiment framework. **Material and methods.** We conducted a retrospective study of 100 non-contrast brain CT scans (50 with ischemic stroke, 50 normal controls) selected from the Unified Radiological Information Service of Unified Medical Information and Analytical System of the City of Moscow. Diagnosis verification was performed by two independent radiologists, with expert consultation in disputed cases. We assessed the following metrics: sensitivity, specificity, accuracy, and area under the ROC curve (AUC) with 95 % confidence intervals. Scans were processed by three comprehensive AI services specifically designed to detect pathological changes on non-contrast brain CT scans in patients with suspected acute ischemic stroke. **Results.** Two of the three AI services demonstrated high diagnostic accuracy: AUC > 87 %, sensitivity ≥ 83 %, specificity ≥ 83 %. The third service showed reduced sensitivity (68%), indicating a risk of missed diagnoses. **Conclusions.** AI services can serve as effective decision-support tools in ischemic stroke diagnosis, particularly in time-constrained scenarios or when expert resources are limited. However, the observed variability in performance underscores the necessity for strict validation before clinical implementation.

Key words: artificial intelligence, neuroradiology, ischemic stroke, computed tomography, diagnosis, automated image analysis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This paper was prepared by a team of authors as a part of the research project "Evidence-based methodologies for sustainable development of artificial intelligence in medical imaging", (EGISU No. 1230315000 04-5) in accordance with Order No. 1184 dated December 17, 2024: "On approval of state assignments funded from the Moscow city budget to state budgetary (autonomous) institutions subordinated to the Moscow Healthcare Department for 2025 and the planning period of 2026 and 2027."

Correspondence author. Aznaurova Sh.A., e-mail: AznaurovaSA@zdrav.mos.ru

Citation. Aznaurova Sh.A., Kremneva E.I., Arzamasov K.M., Vladzimirskiy A.V., Bobrovskaya T.M. Experience of applying artificial intelligence technologies to ischemic stroke diagnosis based on CT images. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):50–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260104

Введение

Ишемический инсульт головного мозга, будучи одной из основных причин смертности и инвалидизации населения, является тяжелым медико-социальным и экономическим бременем для всех стран. Показатель заболеваемости для данной патологии в Российской Федерации составляет до 350 случаев на 100 тыс. взрослого населения в год [1], причем злокачественный характер инсульта отмечается у 55–60 % больных с последующим летальным исходом в 80 % случаев [1–3].

На сегодняшний день нейровизуализация занимает ведущее место в диагностике острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Согласно клиническим рекомендациям, принятым в Российской Федерации [4], всем пациентам с подозрением на ишемический инсульт рекомендуется экстренно проводить бесконтрастную компьютерную томографию (КТ) или МРТ головного мозга с получением результатов в течение 40 минут от момента поступления пациента в стационар для дифференциальной диагностики формы ОНМК и определения тактики лечения. Благодаря ряду факторов (оперативность проведения, отсутствие абсолютных противопоказаний, доступность) КТ остается основным методом нейровизуализации при диагностике ОНМК. Однако распознавание КТ-признаков ишемического инсульта в острейшую фазу представляет собой сложную диагностическую задачу, обусловленную минимальными и слабо дифференцируемыми структурными изменениями в паренхиме головного мозга на этапе формирования очага ишемии. Вследствие ограниченного пространственного и контрастного разрешения нативной

КТ ранние проявления цитотоксического отека и снижение плотности мозговой ткани часто остаются субоптимально визуализированными, что снижает чувствительность метода в первые 3–6 ч от дебюта симптомов. Для повышения выявляемости очагов острой ишемии может быть полезно применение компьютерного зрения.

В соответствии с Национальной стратегией развития искусственного интеллекта (ИИ) на период до 2030 г. (утверждена Указом Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации»), использование технологий ИИ в социальной сфере способствует созданию условий для улучшения уровня жизни населения, в том числе за счет повышения качества услуг в сфере здравоохранения. ИИ в диагностике представляет мультидисциплинарное (медицина, биология, математика и компьютерные науки) прикладное научное направление по постановке и решению задач моделирования отдельных компонентов аналитических процессов, являющихся частью интеллектуальной деятельности врача [5].

В РФ сервисы ИИ успешно зарекомендовали себя в разных областях лучевой диагностики [5–8], однако данных по их работе с КТ-изображениями ишемического инсульта пока мало [9–11]. С 2020 г. в системе здравоохранения г. Москвы проводится научный эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения этих технологий в системе здравоохранения (далее – Московский эксперимент), цель, задачи, концепция которого определены Постановлением Правительства г. Москвы от 21.11.2019 № 1543-ПП (mosmed.ai). За 5 лет в рамках Московского эксперимента прошли независимую оценку свыше 200 ИИ-сервисов; его научные результаты стали, в том числе, основной для комплекса национальных стандартов для технологий ИИ в здравоохранении [12]. В 2024 г. научно-практические результаты Московского эксперимента масштабированы на общегосударственный уровень путем создания платформы «МосМедИИ». Осуществляется внедрение ИИ-сервисов, направленных на диагностику ишемического инсульта, с оценкой качества их работы в рамках Московского эксперимента по применению компьютерного зрения в лучевой диагностике [13]. Для формулирования диагностических требований к ИИ-сервисам необходимо проведение предварительной аналитики возможностей автоматизации диагностического процесса по данным лучевых методов исследования. ИИ-сервисы в обязательном порядке проходят проверку соответствия диагностическим требованиям в несколько этапов.

На этапе разработки и подготовки к регистрации в качестве медицинского изделия программное обеспечение на основе технологий ИИ проходит технические и клинические испытания. Цель таких клинических испытаний – подтверждение эффективности, безопасности использования, а также соответствия его характеристик использованию по назначению, указанному изготовителем. Технические испытания проводятся с целью определения соответствия характеристик медицинского изделия требованиям нормативной документации, технической и эксплуатационной документации производителя и принятия последующего решения о возможности проведения клинических испытаний.

Любой сервис ИИ, успешно прошедший подобное тестирование, функционирует исключительно под контролем медицинских работников в качестве системы поддержки принятия врачебных решений [5, 13]. Для понимания возможностей и ограничений применения ИИ-сервисов конечным пользователям важно обращать внимание на показатели диагностической точности. Так, например, высокие значения чувствительности указывают на низкий риск пропуска патологии, но при этом низкие значения специфичности будут свидетельствовать о большом количестве ложноположительных результатов, которые необходимо будет перепроверить врачу-рентгенологу.

Цель исследования – оценка диагностических показателей сервисов ИИ для автоматического анализа КТ-исследований головного мозга на предмет наличия зон острого ишемического поражения в рамках Московского эксперимента.

Материал и методы

В рамках исследования проведена независимая валидация трех комплексных сервисов ИИ, предназначенных для выявления патологических изменений на бесконтрастных КТ головного мозга у пациентов с подозрением на наличие острого ишемического инсульта. Для оценки сервисов ИИ был использован набор данных из 100 нативных КТ-исследований головного мозга в формате DICOM, объем выборки обоснован сохранением баланса классов 50/50, по 50 с наличием и отсутствием целевой патологии. Объем выборки в 100 исследований является оптимальным при заданном балансе классов [14]. Ожидаемое значение точности – 81 % (минимальный порог для диагностической точности ИИ-сервиса, чтобы работать на потоке). Для выборки 100 исследований с балансом классов 50:50 полуширина 95%-го до-

верительного интервала (95% ДИ) должна составить 7,68 %. Данные получены из Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (ЕРИС ЕМИАС). Критерии включения – возраст старше 18 лет, критерии невключения – наличие артефактов и некорректная толщина среза (> 5 мм). Распределение популяционных данных следующее: минимальный, максимальный и средний возраст – соответственно 22, 95 и 66 лет, мужской пол – 41 пациент, женский пол – 53 пациента, пол не определен – 6.

Верификация данных осуществлялась путем пересмотра исследований двумя врачами-рентгенологами, имеющими стаж работы по данному виду не менее 3 лет. Исследование классифицировалось как патологическое при достижении консенсуса между двумя врачами. В случае разногласия врачей подключался эксперт, имеющий стаж работы по данному виду не менее 5 лет. Решение о включении исследования в набор данных принималось на основании согласия эксперта. Существует ряд КТ-признаков, которые указывают на наличие ишемического инсульта: обскурация чечевицеобразных ядер, точечное повышение плотности артерии, гиперденсивность артерии, снижение дифференцировки коры головного мозга, фокальная гиподенсивность паренхимы головного мозга [15]. Критерии отнесения к классу с патологией: наличие рентгенологических признаков, соответствующих острому ишемическому инсульту в бассейнах средней, передней и задней мозговых артерий; без патологии – отсутствие зон ишемического инсульта в головном мозге.

В соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 09.12.2019 № 1057 «О типовых формах информированного согласия на обработку и передачу персональных данных, данных и сведений, составляющих врачебную тайну» письменное информированное согласие пациента на обработку и передачу его персональных данных и сведений получает медицинская организация (оператор) на этапе оказания медицинской помощи, т. е. перед выполнением КТ- и МРТ-исследования.

Методология проведения калибровочного тестирования ИИ подразумевает использование в качестве субъекта исследования набора данных, который получен с участием человека путем ретроспективного анализа (ГОСТ Р 59921.1-2022, п. 3.4, приказ 885н, п. 43) [16]. КТ-изображения выбирались из базы деперсонализированных исследований – вместо персональных данных был указан присвоенный в рамках исследования номер пациента. Все DICOM-серии были анонимизированы, личные данные пациентов на изображениях отсутствовали, также как и данные о медицинской организации, в которой проводилось сканирование.

Результат анализа включал заключение от сервиса ИИ о вероятности наличия острого ишемического инсульта, его объеме, локализации, балле ASPECTS при поражении средней мозговой артерии либо об отсутствии целевой патологии. Для задач исследования были определены показатели диагностической точности: чувствительность, специфичность, точность и площадь под ROC-кривой (AUC). Все показатели рассчитаны с 95%-м ДИ. Для каждого программного обеспечения на основе технологий ИИ построены ROC-кривые, отражающие зависимость между чувствительностью и специфичностью. Значения AUC сравнивали между собой: величину p рассчитывали с помощью функции roc.test (method DeLong языка программирования R). Значения чувствительности и специфичности сравнивались с помощью Z-test. Все расчеты проведены на платформе для выполнения ROC-анализа результатов диагностических тестов [17].

Результаты

В рамках нашего исследования каждый ИИ-сервис успешно обработал не менее 98 исследований. Показатели диагностической точности, полученные в результате тестирования, приведены в таблице, характеристические кривые ИИ-сервисов – на рис. 1. Как следует из представленных данных, два из трех сервисов ИИ обладают довольно высокими метриками диагностической точности (AUC более 87 %, чувствительность более 83 %, специфичность более 83 %, точность более 85 %). Однако диагностические показатели 3-го сервиса ИИ не достигли заявленных значений, что особенно выражено в параметре чувствительности. При сравнении сервисов ИИ по параметру чувствительности статистически значимое различие было выявлено только для 1-го и 3-го (p = 0,0058), для 1-го и 2-го, 2-го и 3-го величина p составила 0,2635 и 0,776 соответственно. При этом статистически значимых различий при сравнении AUC (для 1-го и 2-го p = 0,778, для 1-го и 3-го p = 0,234, для 2-го и 3-го p = 0,367) и специфичности (p = 0,5342, 0,1009 и 0,2935 соответственно) не выявлено.

Пример ложноположительного срабатывания сервиса ИИ представлен на рис. 2, *а*, примеры ложноотрицательных результатов – на рис. 2, *б*, *в*, *г*. На рис. 3, *б* приведен пример некорректного срабатывания сервиса, где помимо зоны острых ишемических нарушений сервис оконтурил участки хронических изменений, для наглядно-

Показатели диагностической точности сервисов ИИ

Diagnostic accuracy metrics of the AI services

Сервис ИИ	Заявленный показатель				Полученный показатель			
	AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность	AUC (95 % ДИ)	Точность (95 % ДИ)	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
1	0,97	0,91	0,82	0,95	0,887 (0,818–0,955)	0,870 (0,801–0,938)	0,911 (0,828–0,994)	0,830 (0,722–0,937)
2	0,91	0,88	0,81	0,93	0,872 (0,795–0,948)	0,854 (0,781–0,969)	0,833 (0,728–0,939)	0,875 (0,781–0.939)
3	0,92	0,90	0,91	0,89	0,829 (0,739–0,918)	0,806 (0,728–0,884)	0,680 (0,551–0,809)	0,938 (0,869–1,000)

сти на рис. 3, *а* представлен снимок без обработки сервисом ИИ. Значительная часть данных набора была корректно интерпретирована тестируемыми ИИ-сервисами (рис. 4).

Обсуждение

Внедрение новых технологий в медицину, включая ИИ-инструменты для лучевой диагностики, требует предварительной оценки их влияния на текущие клинические процессы. Результаты нашего исследования показали, что два из трех проанализированных сервиса ИИ продемонстрировали высокую диагностическую эффективность в выявлении острого ишемического инсульта (чувствительность ≥ 83 %, специфичность ≥ 83 %). Третий сервис ИИ, хотя и достиг пороговых значений точности и специфичности (> 80 %), требует доработки алгоритмов в области чувствительности для снижения вероятности ложноотрицательных заключений.

Клинические исследования применения ИИ-сервисов в данной области также демонстрируют многообещающие результаты. W. Qiu et al. [9] предложили модель глубокого обучения для автоматической сегментации зон острого инфаркта на КТ-изображениях. Алгоритм показал высокую согласованность с ручной сегментацией,

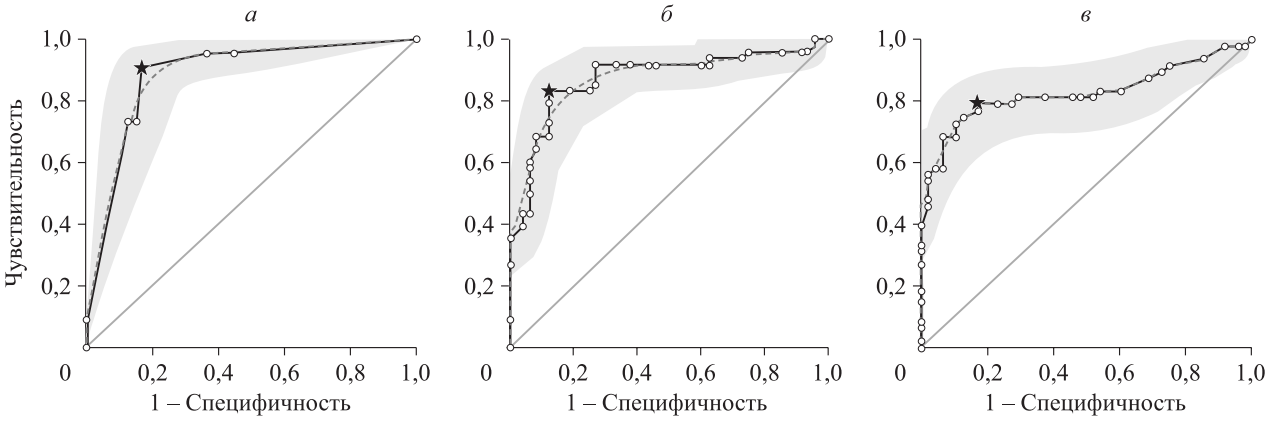


Рис. 1. *AUC тестируемых сервисов ИИ 1 (а), 2 (б) и 3 (в); звездочками обозначены индексы Юдена*

Fig. 1. *AUC of the tested AI services 1 (a), 2 (б) and 3 (в); Youden indices are indicated by asterisks*

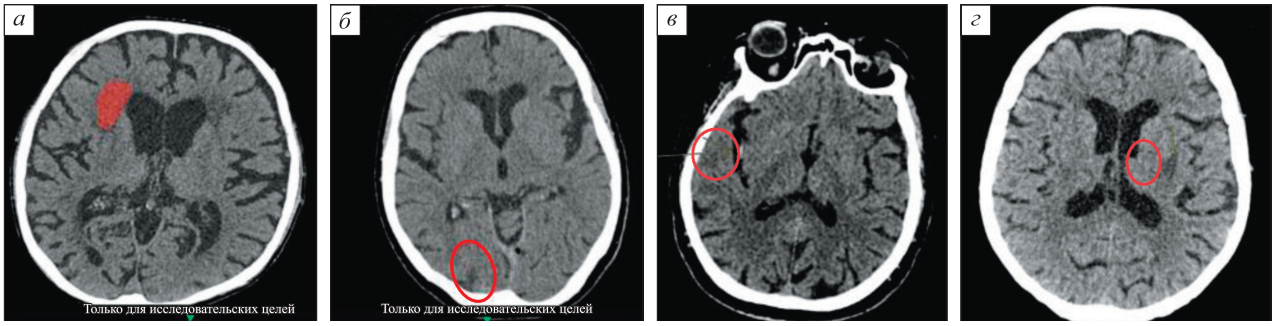


Рис. 2. *Пример ложноположительного срабатывания – сервис локализовал гиподенсные перивентрикулярные зоны (выделены красным) хронических изменений как ишемический инсульт (а); примеры ложноотрицательного срабатывания – пропуск очага острой ишемии (размечен красным эллипсом) в бассейне правой задней мозговой артерии (б), пропуск острейшего нарушения мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии (размечен стрелкой, обведен эллипсом) (в), инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии (размечен стрелкой, обведен эллипсом) (г)*

Fig. 2. *Example of a false-positive result — the service classified hypodense periventricular areas (highlighted in red) of chronic changes as an ischemic stroke (a); examples of a false-negative result — missed detection of an acute ischemic lesion (marked with a red ellipse) in the right posterior cerebral artery territory (б), failure to detect hyperacute cerebral circulatory disturbance in the right middle cerebral artery territory (marked with an arrow and outlined with an ellipse) (в), undetected infarction in the left middle cerebral artery territory (marked with an arrow and outlined with an ellipse) (г)*

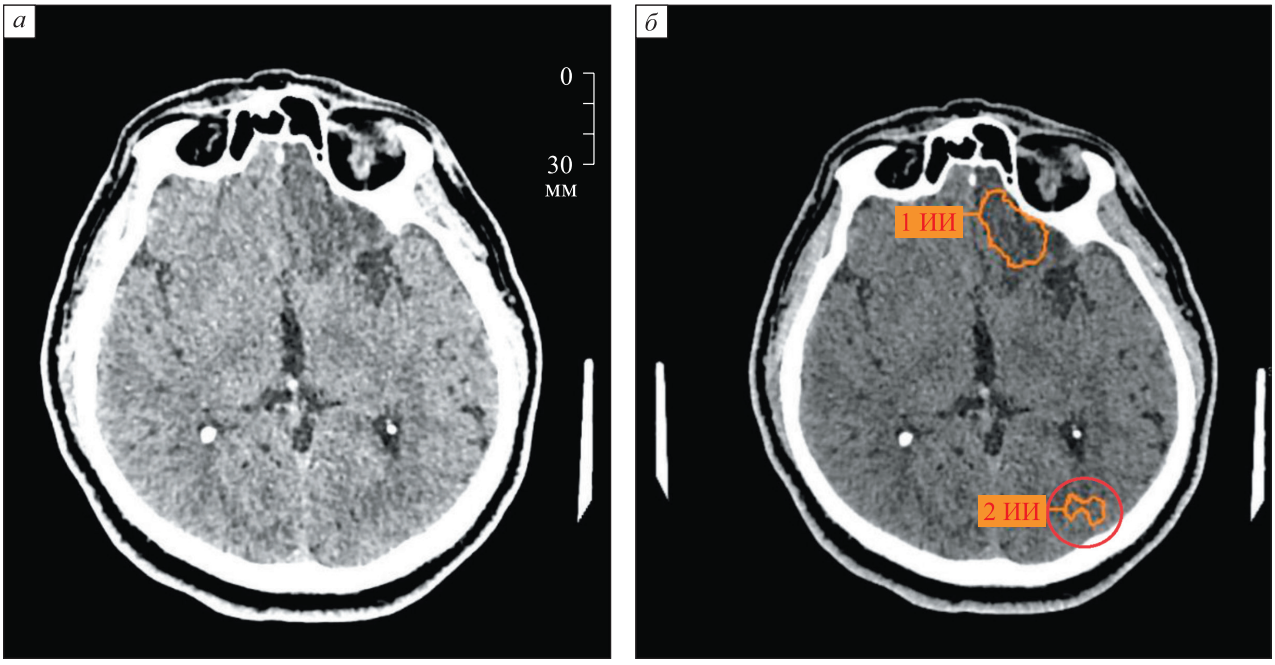


Рис. 3. *Снимок без обработки сервисом ИИ (а) и пример некорректного срабатывания – помимо целевой патологии сервис ИИ разметил участки хронических изменений (обведены эллипсом) (б)*

Fig. 3. *A photo without processing by the AI service (a) and example of incorrect AI service output — in addition to the target pathology, the AI system marked areas of chronic changes (outlined with ellipses) (б)*

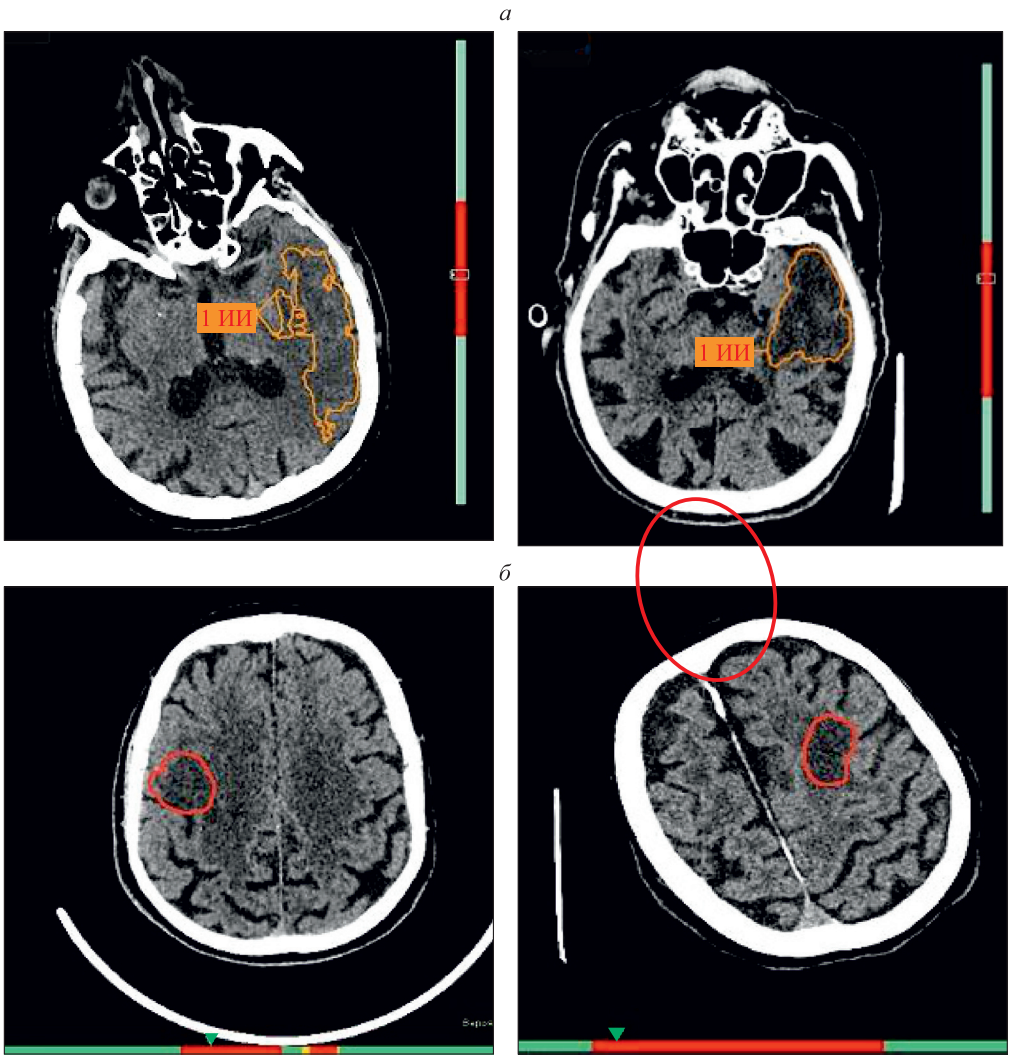


Рис. 4. *Участки ишемии оконтурены ИИ-сервисом оранжевым (а) и красным цветом (б)*
Fig. 4. *Ischemic areas are outlined by the AI service in orange (a) and red (б)*

выполненной экспертами на диффузионно-взвешенных МРТ-изображениях (коэффициент Дайеса 0,89), что подтверждает его потенциал для объективизации оценки объема поражения. В исследовании П.Л. Андроповой и соавт., выборка которого составляла 100 пациентов, проведена оценка трех анонимизированных программных продуктов на основе технологии ИИ, по результатам которой один алгоритм имел высокую чувствительность (0,88), но при этом низкую специфичность (0,46), а два других показали низкую чувствительность (0,6, 0,55) и высокую специфичность (0,9, 0,8) [10]. Отдельного внимания заслуживает другая работа П.Л. Андроповой [11], в которой внедрение ИИ-алгоритма в формате «модели параллельного чтения» позволило повысить средние показатели диагностической эффективности врачей-рентгенологов. Это свидетельствует о перспективности гибридных подходов, где ИИ выступает ассистентом специалиста, снижая когнитивную нагрузку и риск пропуска патологий.

Несмотря на значительные показатели диагностической точности, выявленные в нашем исследовании, проблема ложноположительных и ложноотрицательных результатов остается актуальной. Перспективным направлением совершенствования ИИ-систем является создание специализированных баз данных, включающих КТ-исследования пациентов с острым ишемическим инсультом, верифицированным методом МРТ. Наибольшую диагностическую ценность представляют случаи с выполнением нейровизуализации в первые 3–6 ч после манифестации

инсульта при минимальном временном интервале между КТ и МРТ. В рамках Московского эксперимента временные критерии для определения понятия «острый инсульт» не были строго формализованы, сервисы ИИ интерпретируют зоны ишемического поражения как острые вплоть до перехода в подострую стадию (до 7 суток), характеризующуюся феноменом псевдонормализации на КТ. Вместе с тем для клинической практики критически важным остается временной интервал первых 24 ч с момента манифестации симптоматики [4]. Данный период обусловлен необходимостью проведения реперфузионной терапии (тромболизис, эндоваскулярная тромбэкстракция), эффективность которой напрямую зависит от своевременности вмешательства.

При анализе диагностической эффективности ИИ-сервисов установлено, что наиболее точное выявление и оконтуривание зон ишемии наблюдается при пониженных плотностных характеристиках тканей, что типично для временного интервала, превышающего 24 ч. Этот факт указывает на возможные ограничения текущих моделей ИИ в распознавании ранних морфологических изменений, актуальных для острейшей фазы инсульта. Полученные данные подчеркивают необходимость пересмотра подходов к обучению алгоритмов с акцентом на оптимизацию их работы в первые 24 ч, что соответствует ключевым требованиям клинических протоколов. Обучение ИИ-сервисов на МРТ-верифицированных наборах данных может поспособствовать повышению точности автоматизированной детекции патологий, снижению частоты диагностических ошибок, повышению клинического доверия к ИИ-решениям.

Ограничением нашего исследования является то, что диагностическая эффективность систем ИИ критически зависит от характеристик данных, на которых они были обучены и валидированы. На результаты значимо влияют демографический состав и клинические характеристики выборки (возраст, распространенность цереброваскулярной патологии, тяжесть инсульта, временной интервал от появления симптомов до КТ-исследования), а также технические параметры получения изображений (модели КТ-сканеров, протоколы сканирования, толщина среза, параметры экспозиции) и практика конкретного лечебного учреждения (например, вхождение в региональную сеть сосудистых центров или плановый прием пациентов). Таким образом, высокая производительность алгоритмов, продемонстрированная на наборе данных ЕРИС ЕМИАС, может быть не полностью экстраполирована на популяции с иной претестовой вероятностью, спектром патологии или используемым диагностическим оборудованием. Для подтверждения широкой клинической применимости необходимы дальнейшие многоцентровые исследования на гетерогенных данных. Перед клиническим внедрением любого ИИ-сервиса медицинскому учреждению необходимо проводить его локальную валидацию на репрезентативной выборке собственных деперсонализированных КТ-исследований, верифицированных в соответствии с местными клиническими протоколами и, как уже ранее обсуждалось, с использованием диффузионно-взвешенной МРТ в качестве референсного метода в спорных или ранних случаях. Только так можно достоверно оценить реальную диагностическую эффективность и практическую пользу конкретного алгоритма в специфических условиях клиники или региона, минимизировать риски ошибок и определить оптимальный формат его интеграции в рабочий процесс (например, «второе чтение», «параллельное чтение»).

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высоком потенциале двух из трех протестированных ИИ-сервисов для детекции ишемического инсульта на КТ в качестве инструментов поддержки принятия решений в условиях, аналогичных исследованным (набор данных ЕРИС ЕМИАС). Однако, как показано в работе, достижение пороговых значений (> 80 %) по метрикам диагностической точности не исключает необходимости последующей оптимизации алгоритмов, в частности по параметру чувствительности, особое внимание необходимо уделить разработке методов детекции ранних КТ-маркеров ишемии для повышения диагностической точности ИИ-сервисов в рамках первых 24 ч с момента развития симптоматики, а также учету клинического «портрета» выборки конкретного лечебного учреждения.

Список литературы / References

1. Никитин А.С., Асратян С.А., Смирнов Д.С., Кемеж Ю.В., Урванцева О.М. Распространенность массивного ишемического инсульта в отдельном региональном сосудистом центре. *Неврол. ж.* 2017;(1):12–18.

Nikitin A.S., Asratyan S.A., Smirnov D.S., Kemezh Yu.V., Urvantseva O.M. Prevalence of massive ischemic stroke in a regional vascular center. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal.* 2017;(1):12–18. [In Russian].

2. Крылов В.В., Никитин А.С., Дашьян В.Г., Арутюнов Н.М., Лагода О.В., Белкин А.А.,

Виленский Б.С., Гуща А.О., Ермаков Н.А., Зайцев А.А. Хирургия массивного ишемического инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 136 с.

Krylov V.V., Nikitin A.S., Dashyan V.G., Arutyunov N.M., Lagoda O.V., Belkin A.A., Vilenskii B.S., Gushcha A.O., Ermakov N.A., Zaitsev A.A. Surgery of massive ischemic stroke. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 136 p. [In Russian].

3. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2023;123(8–2):5–15. doi:10.17116/jnevro20231230825

Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A., Reznik A.V., Vinitskii A.A., Derkach E.V. Socio-economic burden of stroke in the Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8–2):5–15. [In Russian]. doi:10.17116/jnevro20231230825

4. Клинические рекомендации: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Минздрав РФ, 2024. 45 с.

Clinical guidelines: Ischemic stroke and transient ischemic attack. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 45 p. [In Russian].

5. Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., Колсанов А.В., Владзимирский А.В., Омелянская О.В., Пестренин Л.Д., Нечаев Н.Б. Опыт применения программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта на данных 800 тысяч флюорографических исследований. *Врач и инф. технол.* 2023;(4):54–65. doi: 10.25881/18110193_2023_4_54

Vasilev Yu.A., Arzamasov K.M., Kolsanov A.V., Vladzimirskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Pestrenin L.D., Nechaev N.B. Experience of using artificial intelligence-based software for 800,000 fluorography studies. *Vrach i informatsionnye tekhnologii = Medical Doctor and Information Technologies.* 2023;(4):54–65. [In Russian]. doi: 10.25881/18110193_2023_4_54

6. Артюкова З.Р., Кудрявцев Н.Д., Петряйкин А.В., Абуладзе Л.Р., Сморчкова А.К., Ахмад Е.С., Семенов Д.С., Беляев М.Г., Белая Ж.Е., Владзимирский А.В., Васильев Ю.А. Применение алгоритма искусственного интеллекта для оценки минеральной плотности тел позвонков по данным компьютерной томографии. *Мед. визуализ.* 2023;27(2):125–137. doi: 10.24835/1607-0763-1257

Artyukova Z.R., Kudryavtsev N.D., Petryaykin A.V., Abuladze L.R., Smorchkova A.K., Akhmad E.S., Semenov D.S., Belyaev M.G., Belaya Zh.E., Vladzimirskiy A.V., Vasilev Yu.A. Application of artificial intelligence algorithm for assessing vertebral bone mineral density using computed tomography data. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2023;27(2):125–137. [In Russian]. doi:10.24835/1607-0763-1257

7. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Шулькин И.М., Ледихова Н.В., Арзамасов К.М., Андрейченко А.Е., Логунова Т.А., Омелянская О.В., Гусев А.В. Исследование целесообразности применения технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике. *Врач и инф. технол.* 2022;(1):12–29. doi: 10.25881/18110193_2022_1_12

Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Shulkin I.M., Ledikhova N.V., Arzamasov K.M., Andreychenо A.E., Logunova T.A., Omelyanskaya O.V., Gusev A.V. Feasibility study of artificial intelligence technologies in radiological diagnostics. *Vrach i informatsionnye tekhnologii = Medical Doctor and Information Technologies.* 2022;(1):12–29. [In Russian]. doi: 10.25881/18110193_2022_1_12

8. Зельтер П.М., Колсанов А.В., Чаплыгин С.С., Первушкин С.С. Визуальная и автоматическая оценки объема поражения легких на компьютерной томографии при пневмонии, вызванной COVID-19. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ».* 2020;(6):5–13. doi: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.1

Zelter P.M., Kolsanov A.V., Chaplygin S.S., Pervushkin S.S. Visual and automated assessment of lung lesion volume on computed tomography in COVID-19 pneumonia. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Physician and Health.* 2020;(6):5–13. [In Russian]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2020.6.1

9. Qiu W., Kuang H., Teleg E., Ospel J.M., Sohn S.I., Almekhlafi M., Goyal M., Hill M.D., Demchuk A.M., Menon B.K. Machine learning for detecting early infarction in acute stroke with non-contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2020;294(3):638–644. doi: 10.1148/radiol.2020191193

10. Андропова П.Л., Гаврилов П.В., Колесникова П.А., Кушнер А.В., Владзимирский А.В., Васильев Ю.А., Трофимова Т.Н. Диагностическая эффективность отдельных систем автоматического анализа КТ-изображений в выявлении ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2023;38(3):194–200. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-194-200

Andropova P.L., Gavrilov P.V., Kolesnikova P.A., Kushner A.V., Vladzimirskiy A.V., Vasilev Yu.A., Trofimova T.N. Diagnostic efficacy of individual automated CT image analysis systems for detecting ischemic stroke in the middle cerebral artery territory. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):194–200. [In Russian]. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-194-200

11. Андропова П.Л., Колесникова П.А., Гаврилов П.В., Кокорев О.В., Чернова Е.В., Курносенко О.А., Галустян Д.Х., Бойцова М.Г., Трофимова Т.Н. Влияние системы автоматического выявле-

ния ишемических изменений в бассейне средней мозговой артерии на процесс принятия врачебных решений. *Мед. визуализ.* 2024;28(3):42–52 52. doi: 10.24835/1607-0763-1446

Andropova P.L., Kolesnikova P.A., Gavrilov P.V., Kokorev O.V., Chernova E.V., Kurnosenko O.A., Galustyan D.K., Boitsova M.G., Trofimova T.N. Impact of an automated system for detecting ischemic changes in the middle cerebral artery territory on clinical decision-making. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2024;28(3):42–52. [In Russian]. doi:10.24835/1607-0763-1446

12. Искусственный интеллект в лучевой диагностике: Per aspera ad astra. Ред. Ю.А. Васильев, А.В. Владзимирский. М.: Издательские решения, 2025. 491 с.

Artificial intelligence in radiology: Per aspera ad astra. Eds.: Yu.A. Vasilev, A.V. Vladzimirskiy. Moscow: Izdatelskie resheniya, 2025. 491 p.

13. Владзимирский А.В., Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., Омелянская О.В., Ледихова Н.В., Морозов С.П., Гомболевский В.А., Баланюк Э.А., Ермолаев С.О., Живоденко В.С., Идрисов И.М., Кирпичев Ю.С., Логунова Т.А., Нуждина В.А., Раковчен В.Г., Слепушкина А.В. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента. 2-е изд. М.: Издательские решения, 2023. 388 с.

Vladzymyrskiy A.V., Vasilev Yu.A., Arzamasov K.M., Omelyanskaya O.V., Ledikhova N.V., Morozov S.P., Gombolevskiy V.A., Balanyuk E.A., Yermolaev S.O., Zhyvodenko V.S., Idrisov I.M., Kirpichev Yu.S., Logunova T.A., Nuzhdina V.A., Rakovchen V.G., Slepushkina A.V. Computer vision in radiology: the first stage of the Moscow experiment. 2nd ed. Moscow: Izdatel'skiye resheniya, 2023. 388 p. [In Russian]

14. Бобровская Т.М., Васильев Ю.А., Никитин Н.Ю., Владзимирский А.В., Омелянская О.В., Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М. Объем выборки для оценки диагностической точности программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике. Сиб. ж. клин. и эксперим. мед. 2024;39(3):188–198. doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-3-188-198

Bobrovskaya T.M., Vasilev Yu.A., Nikitin N.Yu., Vladzimirskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Chetverikov S.F., Arzamasov K.M. Sample size estimation for assessing diagnostic accuracy of artificial intelligence-based software in radiology. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(3):188–198. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-3-188-198

15. Akbarzadeh M., Sanaie S., Rafsanjani M., Hosseini M.S. Role of imaging in early diagnosis of acute ischemic stroke: A literature review. *Egypt J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 2021;57:126. doi:10.1186/s41983-021-00432-y

16. Пчелинцева О.И., Омелянская О.В. Об особенностях этической экспертизы в исследованиях с применением технологий и систем искусственного интеллекта на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ НПКЦ ДиТ ДЗМ). *Digital Diagnostics.* 2022;3(2):156–161. doi: 10.17816/DD107983

Pchelintseva O.I., Omelyanskaya O.V. On the features of ethical review in studies using artificial intelligence technologies and systems at the Moscow City Government Healthcare Institution "Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow City Healthcare Department". *Digital Diagnostics*. 2022;3(2):156–161. [In Russian]. doi: 10.17816/DD107983

17. Морозов С.П., Андрейченко А.Е., Четвериков С.Ф., Владзимирский А.В., Омелянская О.В., Арзамасов К.М., Васильев Ю.А., Колсанов А.В., Гусев А.В., Ледихова Н.В. Веб-инструмент для выполнения ROC-анализа результатов диагностических тестов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022617324; опубл. 19.04.2022.

Morozov S.P., Andreychenko A.E., Chetverikov S.F., Vladzimirskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Arzamasov K.M., Vasilev Yu.A., Kolsanov A.V., Gusev A.V., Ledikhova N.V. Web tool for ROC analysis of diagnostic test results. Certificate of state registration of computer program No. 2022617324; published 19.04.2022. [In Russian].

Сведения об авторах:

Азнаурова Шуанет Ахмедовна, ORCID: 0009-0003-4667-2961; e-mail: AznaurovaSA@zdrav.mos.ru
Кремнева Елена Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9396-6063; e-mail: Kremneva@neurology.ru
Арзамасов Кирилл Михайлович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7786-0349; e-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru
Владзимирский Антон Вячеславович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2990-7736;
e-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru
Бобровская Татьяна Михайловна, ORCID: 0000-0002-2746-7554; e-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Shuanet A. Aznaurova, ORCID: 0009-0003-4667-2961; e-mail: AznaurovaSA@zdrav.mos.ru
Elena I. Kremneva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9396-6063;
e-mail: kremneva@neurology.ru
Kirill M. Arzamasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7786-0349;
e-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru
Anton V. Vladzimirskiy, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2990-7736;
e-mail: VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru
Tatiana M. Bobrovskaya, ORCID: 0000-0002-2746-7554; e-mail: BobrovskayaTM@zdrav.mos.ru

Поступила в редакцию 05.07.2025
После доработки 05.09.2025
Принята к публикации 21.12.2025

Received 05.07.2025
Revision received 05.09.2025
Accepted 21.12.2025

УДК 616.12-008.313.2 DOI: 10.18699/SSMJ20260105
Оригинальное исследование / Research article

Прогнозирование внутригоспитальной летальности у пациентов с кардиоэмболическим инсультом и фибрилляцией предсердий с помощью методов машинного обучения

П.Г. Веденеев[1], Н.Г. Ложкина[1, 2], Е.В. Домрачева[3], С.Н. Артеменко[1], К.И. Шахгельдян[4, 5]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

[3] Городская клиническая больница № 1
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

[4] Владивостокский государственный университет
690014, г. Владивосток, ул. Гоголя, 41

[5] Дальневосточный федеральный университет
690922, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

Резюме

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) – распространенный и тяжелый вариант ишемического инсульта, основным фактором риска развития которого служит фибрилляция предсердий (ФП). Среди умерших больных с острым нарушением мозгового кровообращения 40 % погибают в первые 48 ч стационарного лечения. Это демонстрирует важность показателя внутригоспитальной летальности (ВГЛ) и поиска ее предикторов с построением прогностических моделей с помощью методов машинного обучения. Цель исследования – разработать прогностические модели ВГЛ у больных КЭИ и ФП на основе современных методов машинного обучения. **Материал и методы.** В исследование вошли 259 пациентов с КЭИ и ФП, которые поступили в региональный сосудистый центр № 1 г. Новосибирска с ноября 2022 г. по декабрь 2023 г. При разработке прогностических моделей использовали логистическую регрессию, случайный лес, стохастический градиентный бустинг и категориальный бустинг. **Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования между умершими и выписанными выявлены статистически значимые различия по возрасту, наличию нозокомиальной и внебольничной пневмонии, хронической болезни почек, количеству сопутствующих заболеваний, а также значениям шкал и индексов при поступлении (сумма балов по шкале NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale), Рэнкина, ШРМ (шкала реабилитационной маршрутизации, по индексу Ривермид). С помощью однофакторной логистической регрессии оценивалась прогностическая значимость данных показателей. Разработаны прогностические модели ВГЛ на основе методов машинного обучения. Наибольшим предиктивным потенциалом обладали модели на основе NIHHS и ШРМ, что показано при сравнительном анализе ROC-кривых разработанных моделей. Методом Шепли оценен вклад предикторов данных моделей в реализацию конечной точки. **Заключение.** В нашем исследовании наибольшую прогностическую ценность в отношении КЭИ и ФП имели суммы баллов по шкале NIHSS, Рэнкина, ШРМ, индекс Ривермид при поступлении, факт наличия нозокомиальной и внебольничная пневмонии, хронической болезни почек, возраст. Построенные модели при широком внедрении позволят персонализированно управлять рисками ВГЛ у больных КЭИ и ФП.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, фибрилляция предсердий, внутригоспитальная летальность, машинное обучение, искусственный интеллект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Дальневосточного федерального университета, проект FZNS-2023-0010.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке профессора, д.м.н., чл.-корр. РАН Б.И. Гельцера.

Автор для переписки. Веденеев П.Г., e-mail: deveneva@yandex.ru

Для цитирования. Веденеев П.Г., Ложкина Н.Г., Домрачева Е.В., Артеменко С.Н., Шахгельдян К.И. Прогнозирование внутригоспитальной летальности у пациентов с кардиоэмболическим инсультом и фибрилляцией предсердий с помощью методов машинного обучения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):61–70. doi: 10.18699/SSMJ20260105

Prediction of in-hospital mortality in patients with cardioembolic stroke and atrial fibrillation using machine learning methods

P.G. Vedeneev[1], N.G. Lozhkina[1, 2], E.V. Domracheva[3], S.N. Artemenko[1], K.I. Shakhgeldyan[4, 5]

[1] Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

[2] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[3] City Clinical Hospital 1,
630047, Novosibirsk, Zalesskogo st., 6

[4] Vladivostok State University
690014, Vladivostok, Gogolya st., 41

[5] Far Eastern Federal University
690922, Vladivostok, Russky Island, Ajax Bay, 10

Abstract

Cardioembolic stroke (CES) is a common and severe variant of ischemic stroke. Cardioembolic stroke (CES) is a common and severe form of ischemic stroke, the main risk factor for which is atrial fibrillation. Among deceased patients with acute cerebrovascular accident, 40 % die in the first 48 hours of inpatient treatment. This demonstrates the importance of the in-hospital mortality (IHO) indicator and the search for its predictors with the construction of prognostic models using machine learning methods. The aim of the study was to develop prognostic models of IHO in patients with CES and AF based on modern ML methods. **Material and methods.** The study included 259 patients with CES and AF who were admitted to the regional vascular center No. 1 of Novosibirsk from November 2022 to December 2023. Logistic regression, random forest, stochastic gradient boosting and categorical boosting were used to develop prognostic models. **Results and discussion.** During the study, statistically significant differences were found between those who died and those who were discharged in terms of age, the presence of nosocomial and community-acquired pneumonia, chronic kidney disease, the number of comorbidities, as well as the values of scales and indices upon admission (the sum of points on the NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale), Rankin scale, RRS (rehabilitation routing scale), and the Rivermead index. The prognostic significance of these parameters was assessed using univariate logistic regression. Prognostic models of IHO were developed based on machine learning methods. The models based on NIHHS and RRS had the greatest predictive potential, which was shown in a comparative analysis of the ROC curves of the developed models. The contribution of the predictors of these models to the implementation of the end point was estimated using the Shapley method. **Conclusions.** In our study, the highest prognostic value for CES and AF was demonstrated by the NIHSS, Rankin scale, and RRS scores, the Rivermead index at admission, the presence of nosocomial and community-acquired pneumonia, chronic kidney disease, and age. The resulting models, when widely implemented, will enable personalized management of the risk of IHO in patients with CES and AF.

Key words: cardioembolic stroke, atrial fibrillation, in-hospital mortality, machine learning, artificial intelligence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with with the financial support of the State Assignment of the Far Eastern Federal University (FEFU), project FZNS-2023-0010.

Acknowledgments. The work was carried out with the support of Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences B.I. Geltser.

Correspondence author. Vedeneev P.G., e-mail: deveneva@yandex.ru

Citation. Vedeneev P.G., Lozhkina N.G., Domracheva E.V., Artemenko S.N., Shakhgeldyan K.I. Prediction of in-hospital mortality in patients with cardioembolic stroke and atrial fibrillation using machine learning methods. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):61–70. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260105

Введение

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) характеризуется высокой распространенностью, составляя не менее 20 % всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, при этом являясь наиболее тяжелым клинико-патогенетическим вариантом [1]. Фибрилляция предсердий (ФП), будучи распространенной устойчивой тахиаритмией, служит основным фактором риска развития КЭИ [2–4]. Именно поэтому многие проблемы, связанные с профилактикой и лечением КЭИ на фоне ФП, решаются путем кооперации неврологов и кардиологов [5, 6]. В 2022 г. в Российской Федерации в структуре смертности населения от болезней системы кровообращения доля цереброваскулярных болезней занимала 30 %, среди них 70 % составляли пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, из которых 40 % погибали в течение первых 48 ч стационарного лечения, в связи с чем показатель внутригоспитальной летальности (ВГЛ) приобретает особое значение [7–9].

В целом в научных публикациях данные по КЭИ на фоне ФП немногочисленны, что связано с недостаточным мониторингом ФП, занижающим выявление КЭИ [3]. Все вышесказанное диктует необходимость поиска предикторов ВГЛ у пациентов с КЭИ на фоне ФП с последующим построением прогностических моделей с помощью методов машинного обучения, которые позволят осуществлять персонализированный подход. Цель исследования – разработать прогностические модели ВГЛ у больных КЭИ на фоне ФП на основе современных методов машинного обучения.

Материал и методы

Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, заседание 24 декабря 2024 г., протокол № 74. В проспективное одноцентровое когортное исследование реальной клинической практики включены данные 259 пациентов (97 мужчин, 162 женщины, возраст 76,0 [68,5; 84,0] года) из локального регистра, которые поступили в региональный сосудистый центр № 1 г. Новосибирска с ноября 2022 г. по декабрь 2023 г. Все пациенты имели КЭИ на фоне ФП. Диагноз выставлен в соответствии с критериями, обозначенными в современных клинических рекомендациях [3, 10, 11]: 1) клинические данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга, с симптоматикой, сохраняющейся ≥24 ч или до наступления летального исхода, причем другие возможные причины исключены; 2) наличие ФП (кардиального источника эмболии высокого риска), подтвержденной электрокардиографическим методом в 12 отведениях (абсолютно нерегулярные интервалы R-R, отсутствие отчетливых зубцов Р на ЭКГ, длительность предсердного цикла <200 мс), проведенным в период госпитализации либо анамнестически. Все пациенты были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с клиническими рекомендациями [10, 11].

Пациенты были разделены на две группы, в первую вошли 63 (24,3 %) человека, умерших в стационаре (ВГЛ), во вторую – 196 выписанных (75,7 %), с благоприятным исходом лечения. Анализировали следующие группы показателей: демографические – пол, возраст; анамнестические – инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, инфаркт миокарда за последние 6 месяцев, протезирование клапанов сердца; данные объективного осмотра при поступлении – систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое артериальное давление (ПАД); сопутствующие заболевания – внебольничная пневмония (ВП), нозокомиальная пневмония (НП), экстрасистолия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ИБС, онкологические заболевания, постинфарктный кардиосклероз, хронический цистит, хронический пиелонефрит, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, пролежни, количество сопутствующих заболеваний (полиморбидность, ПМ). Также рассмотрены несколько шкал и индексов при поступлении: сумма баллов по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), Рэнкина, индекс Ривермид. Также учитывались локализация очага по данным компьютерной томографии (КТ) и процент стеноза общей (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА) справа и слева; проведение реваскуляризации – системная тромболитическая терапия и/или тромбоэкстракция. Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ больных КЭИ на фоне ФП в форме бинарного признака: «отсутствие» или «развитие».

Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Межгрупповые сравнения непрерывных признаков выполняли с использованием теста Манна – Уитни, так как согласно тесту Колмогорова – Смирнова все признаки не соответствовали нормальному распределению. Для сравнения

категориальных переменных использовали тест χ^2, а для дихотомических признаков рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ), применяли точный тест Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Для разработки моделей использовали логистическую регрессию, случайный лес (СЛ), стохастический градиентный бустинг и категориальный бустинг (CatBoosting). Критерием отбора моделей, параметров и гиперпараметров при обучении и кросс-валидации была максимальная площадь под ROC-кривой (AUC). Для обучения и кросс-валидации моделей использовали 80 % данных, для итогового тестирования – 20 %. Прогностическую ценность моделей определяли по четырем метрикам качества – AUC, чувствительность, специфичность и F1-score, для определения их 95 % ДИ процедуру случайного деления на обучающую (80 %) и тестовую (20 %) выборки выполняли 100 раз. Важность предикторов в многофакторных моделях определяли с помощью метода аддитивного объяснения Шепли (SHAP), оценивающего вклад каждого признака в итоговый прогноз модели через расчет SHAP-значений. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

Согласно литературным данным, наличие ФП ассоциируется с наиболее тяжелыми инсультами и обладает предикторной ролью в отношении смертности в прогностических моделях ВГЛ, именно поэтому в настоящем исследовании все пациенты имели данное нарушение ритма [8, 12, 13].

На первом этапе исследования с помощью тестов Манна – Уитни, χ^2 и Фишера установлены статистически значимые межгрупповые различия по возрасту, наличию НП, ВП, ХБП, ПМ, а также по всем шкалам и индексам, которые оценивали тяжесть больного, его способность к реабилитации (см. табл. 1). Для более точного анализа взаимосвязи функционального статуса больных КЭИ с вероятностью ВГЛ сопоставляли комбинации балльных оценок шкал и индексов. Установлены статистически значимые межгрупповые различия сочетаний индекса Ривермида < 3 баллов и суммы баллов по шкале Рэнкина > 3 баллов (ОШ 37,2, 95 % ДИ [0,8; 156,8], $p < 0{,}000001$); индекса Ривермида < 3 баллов и суммы баллов по шкале NIHSS > 9 баллов (ОШ 51,6, 95 % ДИ [15,5; 172,2], $p < 0{,}000001$); суммы баллов по шкале Рэнкина > 3 баллов и суммы баллов по шкале NIHSS > 9 баллов (ОШ 43,34, 95 % ДИ [13,04; 144,04], $p < 0{,}000001$).

T. Gattringer et al. отмечают, что возраст старше 60 лет повышает риск ВГЛ у пациентов с ишемическим инсультом, причем далее риск увеличивается каждые 10 лет, что согласуется с нашими данными [13]. В ряде исследований упомянуто, что вероятность ВГЛ возрастает при возникновении инфекционных осложнений, в частности НП [8, 14]. Показатели, ассоциирующиеся с инфекционным процессом, такие как повышение температуры тела и уровня С-реактивного белка выше 10 мг/л, приводят к увеличению размеров очага ишемии [15–17]. Острая дыхательная недостаточность, будучи осложнением пневмонии, повышает риск ВГЛ [15, 18]. В нашем исследовании НП была достоверно чаще у умерших больных. Осложнения, связанные с инсультом, являются причиной большого числа смертей в стационаре, однако следует упомянуть, что они, как правило, возникают в более поздние периоды. По данным T. Gattringer et al., типичные осложнения играли более важную роль у пациентов, дольше находившихся в стационаре [13]. Именно поэтому предпочтительно использование показателей, которые можно оценить вскоре после начала инсульта. Таким показателем является ВП, развивающаяся либо до поступления в стационар, либо в течение первых 48 ч после госпитализации. ВП, по нашим данным, статистически значимо чаще встречалась у умерших больных. Исходя из этого, фактором, влияющим на вероятность ВГЛ и являющимся доступным в момент госпитализации или в первые 2 суток после нее, является ВП, а НП – предиктор ВГЛ, который может быть выявлен в процессе лечения спустя 48 ч после госпитализации. Дисфункция почек, отражением которой является увеличение уровня креатинина, мочевины и снижение скорости клубочковой фильтрации, также связана с повышением риска ВГЛ, при этом в ряде статей обозначена роль острого повреждения почек [15, 16]. В нашем исследовании ХБП статистически значимо чаще встречалась у умерших больных.

Д.М. Муртазалиева и соавт. отмечают, что при значении по шкале NIHSS более 25 баллов отмечается наиболее высокая летальность, а по данным S.H. Mittal et al,. прогностическая ценность в отношении летальности отмечается при наборе по шкале NIHSS более 15 баллов [9, 17]. В настоящем исследовании значение имел показатель по шкале NIHSS более 9 баллов, имея наибольший предиктивный потенциал в отношении риска ВГЛ у больных КЭИ на фоне ФП, при этом важно отметить, что сумма баллов, указанная именно при поступлении, позволяет оценить

Таблица 1. *Клинико-функциональная характеристика пациентов*

Table 1. *Clinical and functional characteristics of patients*

Параметр	Вся группа	Группа умерших, *n* = 63	Группа выписанных, *n* = 196	Влияние признака на развитие летального исхода	
				ОШ [95% ДИ]	*p*
Пол: женский мужской	 162 (62,5%) 97 (37,5%)	 41 (65,1%) 22 (34,9%)	 121 (61,7%) 75 (38,3%)	1,16 [0,64; 2,10]	0,743
Возраст, лет	76 [68; 84)	83 [72; 86]	75 [67; 82]	–	0,00038
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	49 (18,9%)	17 (27%)	32 (16,3%)	1,89 [0,97; 3,71]	0,0903
Инфаркт миокарда за последние 6 месяцев	2 (0,77%)	1 (1,6%)	1 (0,51%)	3,15 [0,19; 51,03]	0.98
Протезирование клапанов сердца	2 (0,77%)	0	2		1
САД	150 [140; 170]	160 [138; 170]	150 [140; 170]		0,933
ДАД	90 [80; 100]	90 [80; 100]	90[80; 100]		0,9
ПАД	60 [50; 80]	60 [50; 80]	60 [50; 75]		0,872
ВП	9 (3,5%)	6 (9,5%)	3 (1,5%)	6,77 [1,64; 27,90]	0,0088
НП	27 (10,4%)	23 (36,5%)	4 (2%)	27,60 [9,05; 84,18]	<0,000001
Сахарный диабет	71 (27,4%)	16 (25,4%)	55 (28,1%)	0,87 [0,46; 1,67]	0,803
ХБП	70 (27%)	29 (46%)	41 (20,9%)	3,22 [1,76; 5,89]	0,00018
ХОБЛ	19 (7,3%)	9 (14,3%)	10 (5,1%)	3,1 [1,20; 8,02]	0,0312
ИБС	34 (13,1%)	12 (19%)	22 (11,2%)	1,86 [0,86; 4,02]	0,166
Онкологические заболевания	22 (8,4%)	7(11,1%)	15 (7,7%)	1,51 [0,59; 3,88]	0,551
Постинфарктный кардиосклероз	31 (12%)	11 (17,5%)	20 (10,2%)	1,86 [0,84; 4,14]	0,186
Хронический цистит	18 (6,9%)	2 (3,2%)	16 (8,2%)	0,37 [0,08; 1,65]	0,285
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	9 (3,5%)	5 (7,9%)	4 (2%)	4,14 [1,08; 15,9]	0,068
Пролежни	9 (3,5%)	5 (7,9%)	4 (2%)	4,14 [1,08; 15,9]	0,068
ПМ	3 [2; 3]	3 [2; 4]	3 [2; 3]		0,0006
Сумма баллов по шкале NIHSS	8 [4; 16]	18 [15; 21]	6 [4;11]		<0,000001
Индекс Ривермид	2 [1; 5]	1 [1; 1]	3 [1; 6]		<0,000001
Сумма балов по шкале Рэнкина	4 [3; 5]	5 [4; 5]	4 [3; 4]		<0,000001
ШРМ	4 [3; 5]	5 [4; 5]	4 [3; 4]		<0,000001
КТ-очаг в правом полушарии	59 (22,8%)	17 (27%)	42 (21,4%)	1,36 [0,71; 2,6]	0,46
КТ-очаг в левом полушарии	76 (29,3%)	18 (28,6%)	58 (29,6%)	0,95 [0,51; 1,78]	1
Стеноз правой ОСА, %	24 [20; 32]	25 [20; 33]	24 [20; 32]		0,743
Стеноз левой ОСА, %	24 [9; 33]	25 [0; 35]	24 [11; 33]		0,657
Стеноз правой ВСА, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]		0,678
Стеноз левой ВСА, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]		0,132
Реваскуляризация	27 (10,4%)	6 (9,5%)	21 (10,7%)	0,88 [0,34; 2,28]	0,974

Таблица 2. *Метрики качества и 95 % ДИ прогностических моделей ВГЛ при итоговом тестировании*

Table 2. *Quality metrics and 95 % CI of in-hospital mortality predictive models at final testing*

Номер	Предиктор	AUC	Чувствительность	Специфичность	F1-score
1	Сумма баллов по шкале NIHSS	0,892 [0,885; 0,899]	0,829 [0,808, 0,850]	0,829 [0,819, 0,839]	0,696 [0,682; 0,709]
2	Сумма баллов по шкале NIHSS + ВП	0,897 [0,891, 0,903]	0,830 [0,809, 0,851]	0,826 [0,815, 0,837]	0,694 [0,680, 0,708]
3	Сумма баллов по шкале NIHSS + ВП или НП	0,929 [0,923; 0,935]	0,841 [0,823; 0,858]	0,852 [0,841; 0,863]	0,727 [0,714; 0,74]
4	Сумма балов по шкале NIHSS + ВП или НП + индекс Ривермид < 3 баллов + сумма балов по шкале Рэнкина > 3 баллов	0,932 [0,926; 0,938]	0,854 [0,837; 0,871]	0,855 [0,845; 0,865]	0,74 [0,727; 0,753]
4,1	XGBoosting (Модель 4)	0,915 [0,908, 0,922]	0,833 [0,812, 0,854]	0,819 [0,809, 0,829]	0,693 [0,680, 0,706]
4,2	СЛ (Модель 4)	0,920 [0,913, 0,927]	0,842 [0,821, 0,862]	0,822 [0,812, 0,833]	0,700 [0,687, 0,714]
4,3	CatBoosting (Модель 4)	0,922 [0,915, 0,929]	0,840 [0,818, 0,862]	0,828 [0,818, 0,838]	0,704 [0,691, 0,717]
5	ШРМ	0,808 [0,798, 0,818]	0,738 [0,716, 0,759]	0,756 [0,744, 0,768]	0,598 [0,583, 0,612]
6	ШРМ + возраст	0,834 [0,824, 0,845]	0,741 [0,719, 0,763]	0,726 [0,713, 0,740]	0,579 [0,565, 0,593]
7	ШРМ + возраст + ХБП	0,841 [0,830, 0,852]	0,794 [0,772, 0,816]	0,763 [0,749, 0,777]	0,635 [0,621, 0,650]
8	ШРМ + возраст + ХБП + НП	0,897 [0,887, 0,906]	0,815 [0,791, 0,838]	0,817 [0,804, 0,830]	0,690 [0,674, 0,707]

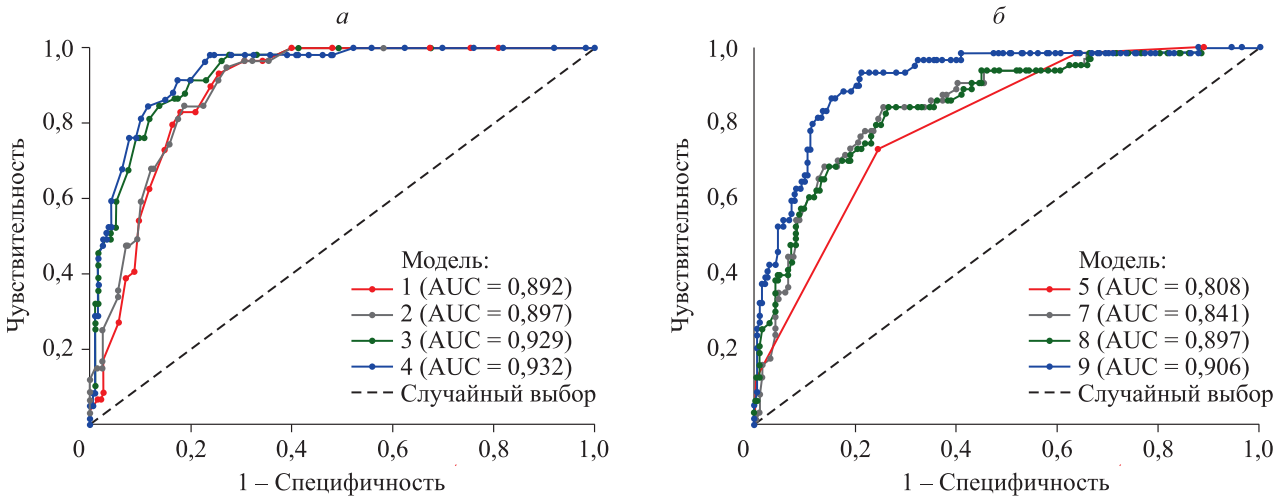


Рис. 1. *ROC-кривые прогностических моделей ВГЛ на основе NIHSS (а) и ШРМ (б)*

Fig. 1. *ROC curves of prognostic models of in-hospital mortality based on NIHSS (a) and ШРМ*

прогноз пациента уже на этапе госпитализации в стационар. В научных публикациях также упомянута способность к самообслуживанию, предшествующая инсульту, оцениваемая по шкале Рэнкина, причем T. Gattringer et al. отмечают, что вклад вносит любое ненулевое значение, так как существенной разницы между ними нет [13]. В нашем исследовании получены статистически значимые различия по этой шкале между исследуемыми группами, причем значение отмечалось также при наборе более 3 баллов, что полностью согласуется с результатами S.H. Mittal et al. [17]. Примечательно, что данных, в которых в качестве предикторов ВГЛ используется ШРМ и индекс мобильности Ривермид, не представлено, а между тем в нашем исследовании по этим показателям группы сравнения существенно различались.

На втором этапе исследования с помощью однофакторной логистической регрессии был оценен предиктивный потенциал признаков, имеющих статистически значимые различия в группах сравнения. Максимальную предиктивную ценность демонстрировала сумма балов по шкале NIHSS (AUC на итоговой выборке 0,892, $p \approx 0$, весовой коэффициент 4,41). Несколько ниже были эти оценки у таких показателей, как сумма балов по шкале NIHSS + индекс Ривермид < 3 баллов (AUC 0,843, $p \approx 0$, весовой коэффициент 2,97); сумма балов по шкале NIHSS + сумма балов по шкале Рэнкина >3 баллов (AUC 0,842, $p \approx 0$, весовой коэффициент 3,05). ШРМ также демонстрировала высокий предиктивный потенциал (AUC 0,808, $p < 0{,}000001$, весовой коэффициент 3,77).

На третьем этапе исследования были разработаны прогностические модели ВГЛ на основе нескольких методов машинного обучения (табл. 2). В качестве базовой модели рассматривалась многофакторная логистическая регрессия на основе наиболее значимого предиктора – сумма балов по шкале NIHSS (модель 1). Вторая модель получена перебором признаков, известных врачу при поступлении больного в стационар (возраст, ШРМ, сумма балов по шкале Рэнкина, индекс Ривермид, наличие ХБП, ХОБЛ, ВП, ПМ). Лучшее качество прогноза демонстрировала суммы балов по шкале NIHSS + ВП (модель 2). Оценить вероятность ВГЛ в процессе лечения спустя 48 ч после поступления позволяет показатель суммы баллов по шкале NIHSS + ВП или НП (модель 3), при этом дополнение данной модели индексом Ривермид и суммой баллов по шкале Рэнкина (сумма балов по шкале NIHSS + ВП или НП + индекс Ривермид < 3 баллов + сумма балов по шкале Рэнкина > 3 баллов) обеспечивает увеличение метрики AUC до 0,932 (модель 4). Аналогичным образом разработаны модели на основе ШРМ (модель 5): ШРМ + возраст (модель 6); ШРМ + возраст + ХБП (модель 7); ШРМ + возраст + ХБП + НП (модель 8); лучшая модель включала в себя следующие показатели: ШРМ + возраст + ХБП + НП + индекс Ривермид < 3 баллов + сумма балов по шкале Рэнкина > 3 баллов (модель 9).

Сравнительный анализ ROC-кривых разработанных моделей представлен на рис. 1. На четвертом этапе исследования методом Шепли нами был оценен вклад предикторов двух лучших моделей в реализацию конечной точки (рис. 2).

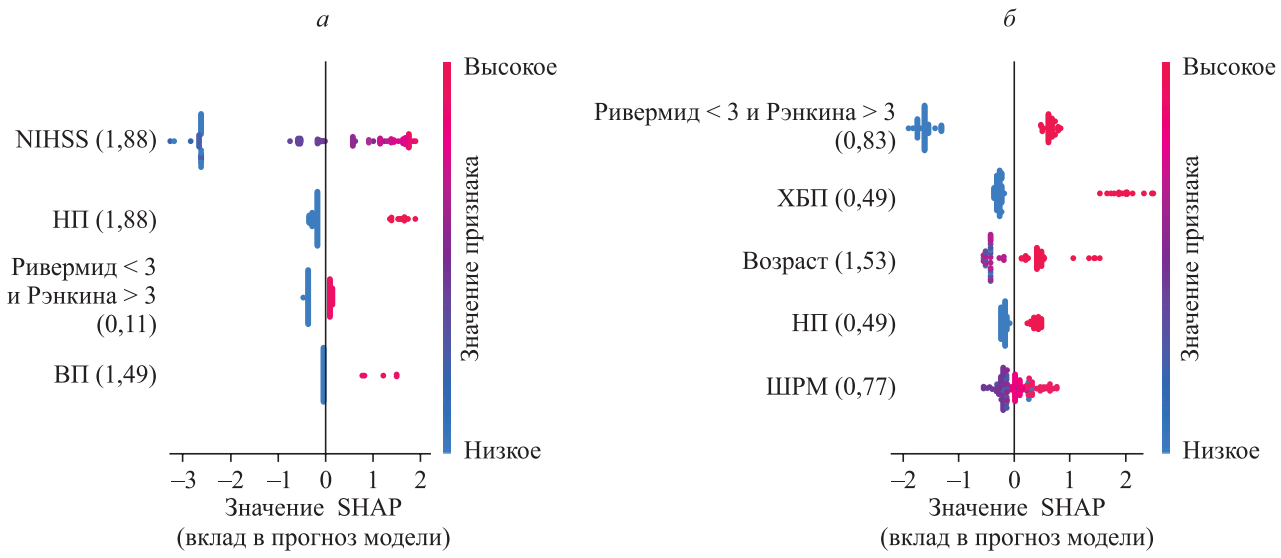


Рис. 2. *Вклад предикторов в прогностическую модель на основе NHISS (модель 4) (а) и ШРМ (модель 9) (б)*

Fig. 2. *Contribution of predictors to the NHISS-based prognostic model (model 4) (a) and RRS (model 9) (б)*

Установлено, что в модели 4 наибольшее прогностическое значение имеет сумма баллов по шкале NIHSS, причем низкая сумма баллов является наиболее значимым маркером выживания больных. Сопоставимое влияние на ВГЛ оказывала НП. Меньшую взаимосвязь с конечной точкой имела ВП. В модели 9 наибольшее влияние на ВГЛ у больных КЭИ на фоне ФП оказывают наличие ХБП и возраст. Менее заметную взаимосвязь с конечной точкой имели сочетания признаков индекс Ривермида < 3 + сумма баллов по шкале Рэнкина > 3 и ШРМ. В научных публикациях не представлено данных и об использовании ШРМ, хотя в нашем исследовании на основании данной шкалы создана полноценная прогностическая модель. Вероятно, это связано с тем, что, с одной стороны, данная шкала изобретена в России и не используется за рубежом, а, с другой стороны, область ее применения не включает оценку вероятности ВГЛ, что отражает новизну нашего подхода.

Заключение

Таким образом, КЭИ по праву занимает главенствующее место в поле нейрокардиальных междисциплинарных взаимодействий, будучи результатом эмболии на фоне ФП. Показатель ВГЛ и его предикторы приобретают большое значение в отношении прогноза у данной категории больных. В нашем исследовании наибольшую прогностическую ценность имели суммы баллов по шкале NIHSS, Рэнкина и ШРМ, индекс Ривермид при поступлении, ВП, НП, возраст и ХБП. Авторский подход прост в применении, при широком внедрении позволит персонализированно управлять рисками ВГЛ у больных КЭИ на фоне ФП.

Список литературы / References

1. Fuentes B., Ntaios G., Putaala J. Editorial: Current challenges in cardioembolic stroke. *Front. Neurol.* 2021;12:688371. doi: 10.3389/fneur.2021.688371

2. Trohman R.G., Huang H.D., Sharma P.S. Atrial fibrillation: primary prevention, secondary prevention, and prevention of thromboembolic complications: part 1. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1060030. doi: 10.3389/fcvm.2023.1060030

3. van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., Casado-Arroyo R., Caso V., Crijns H.J.G.M., de Potter T.J.R., Dwight J., Guasti L., Hanke T., Jaarsma T., Lettino M., Løchen M.L., Lumbers R.T., Maesen B., Mølgaard I., Rosano G.M.C., Sanders P., Schnabel R.B., Suwalski P., Svennberg E., Tamargo J., Tica O., Traykov V., Tzeis S., Kotecha D. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart. J.* 2024;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176

4. Кузин С.В., Ложкина Н.Г., Шефер Е.И., Рузанкин П.С. Прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с использованием методов математического моделирования. *Рос. кардиол. ж.* 2025;30(5):5868. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5868

Kuzin S.V., Lozhkina N.G., Shefer E.I., Ruzankin P.S. Prediction of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease using mathematical modeling methods. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Rus-*

sian Journal of Cardiology. 2025;30(5):5868. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5868

5. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2019;119(3-2):5–10. doi: 10.17116/jnevro20191190325

Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Polunina O.S., Polunina E.A. The analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(3-2):5–10. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20191190325

6. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H., Kernan W.N., Kittner S.J., Leira E.C., Lennon O., Meschia J.F., Nguyen T.N., Pollak P.M., Santangeli P., Sharrief A.Z., Smith S.C. Jr., Turan T.N., Williams L.S. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375

7. Климаев С.Н., Гарин В.В., Медведева И.В. Здравоохранение в России. М.: Росстат, 2023. 179 с.

Klimaev S.N., Garin V.V., Medvedeva I.V. Healthcare in Russia. Moscow: Rosstat, 2023. 179 p. [In Russian].

8. Вознюк И.А., Морозова Е.М., Прохорова М.В. Динамика госпитальной летальности при инсульте и факторы, повлиявшие на ее снижение в странах Евросоюза, Ближнего Востока, в Америке, Канаде, Эфиопии и Китае. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2021;15(1):13–20. doi: 10.25692/ACEN.2021.1.2

Voznyuk I.A., Morozova E.M., Prokhorova M.V. Changes in the in-hospital mortality due to stroke and factors affecting its reduction in the European Union, Middle East, USA, Canada, Ethiopia, and China. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(1):13–20. [In Russian]. doi: 10.25692/ACEN.2021.1.2

9. Муртазалиева Д.М., Закарьяева А.Р., Золотов М.А. Госпитальная летальность у пациентов с ишемическим инсультом и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась механическая тромбэктомия. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):27–31. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-27-31

Murtazalieva D.M., Zakaryaeva A.R., Zolotov M.A. In-hospital mortality in patients with ischemic stroke and a large cerebral artery occlusion, who underwent mechanical thrombectomy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):27–31. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-27-31

10. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации от 20.11.2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1

Ischemic stroke and transient ischemic attack. Clinical guidelines from 20.11.2024. [In Russian]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1

11. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594

Arakelyan M.G., Bokeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.Sh., Rzayev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594

12. Moraes M.A., Jesus P.A.P., Muniz L.S., Costa G.A., Pereira L.V., Nascimento L.M., Teles C.A.S., Baccin C.A., Mussi F.C. Ischemic stroke mortality and time for hospital arrival: analysis of the first 90 days. *Rev. Esc. Enferm. USP.* 2023;57:e20220309. doi: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0309en

13. Gattringer T., Posekany A., Niederkorn K., Knoflach M., Poltrum B., Mutzenbach S., Haring H.P., Ferrari J., Lang W., Willeit J., Kiechl S., Enzinger C., Fazekas F., Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Predicting early mortality of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2019;50(2):349–356. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022863

14. Силкин В.В., Ершов В.И., Лозинская Т.Ю., Назаров А.М., Гумалатова Н.В., Лященко С.Н. Предикторное значение тяжести полиорганной дисфункции у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом: проспективное наблюдательное исследование. *Вестн. интенсив. терапии им. А.И. Салтанова.* 2025;(2):113–124. doi:10.21320/1818-474X-2025-2-113-124.

Silkin V.V., Ershov V.I., Lozinskaya T.Yu., Nazarov A.M., Gumalatova N.V., Lyashchenko S.N. Predictive significance of multiple organ dysfunction severity in patients with severe ischemic stroke: a prospective observational study. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care.* 2025;(2):113–124. doi: 10.21320/1818-474X-2025-2-113-124

15. Мусаева Х., Мамытова Э.М., Ахмадеева Л.Р., Бакаева Д.И., Мамытов А.М. Факторы, ассоциированные с ранней госпитальной летальностью у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Эффектив. фармакотерапия.* 2024;20(7):18–24. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-7-18-24

Musaeva Kh., Mamytova E.M., Akhmadeeva L.R., Bakaeva D.I., Mamytov A.M. Factors associated with early hospital mortality in patients with acute ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* [In Russian]. 2024;20(7): 18–24. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-7-18-24

16. Акпанова Д.М., Беркинбаев С.Ф., Мусагалиева А.Т., Оспанова Д.А., Жусупов Б.С. Клинико-демографические особенности пациентов с инсультами и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(9S):48–57. doi: 10.18087/cardio.2547

Akpanova D.M., Berkinbayev S.F., Musagaliyeva A.T., Ospanova D.A., Zhusupov B.S. Clinical and demographic features of patients with stroke and atrial fibrillation. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018;58(9S):48–57 [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2547

17. Mittal S.H., Goel D. Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain. Circ.* 2017;3(1):29–34. doi: 10.4103/2394-8108.203256

18. Shah B., Bartaula B., Adhikari J., Neupane H.S., Shah B.P., Poudel G. Predictors of in-hospital mortality of acute ischemic stroke in adult population. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2017;8(4):591–594. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_265_17

Сведения об авторах:

Веденеев Павел Григорьевич, ORCID: 0009-0003-6064-6137, e-mail: deveneva@yandex.ru
Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru
Домрачева Елена Васильевна, к.м.н., e-mail: domracheva505@mail.ru
Артеменко Сергей Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8586-8938, e-mail: snartemenko@frcftm.ru
Шахгельдян Карина Иосифовна, д.т.н., ORCID: 0000-0002-4539-685X, e-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru

Information about the authors:

Pavel G. Vedeneev, ORCID: 0009-0003-6064-6137, e-mail: deveneva@yandex.ru
Nataliya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru
Elena V. Domracheva, candidate of medical sciences, e-mail: domracheva505@mail.ru
Sergey N. Artemenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8586-8938, e-mail: snartemenko@frcftm.ru
Karina I. Shakhgeldyan, doctor of technical sciences, ORCID: 0000-0002-4539-685X, e-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru

Поступила в редакцию 26.08.2025
Принята к публикации 07.01.2026

Received 26.08.2025
Accepted 07.01.2026

УДК 616.831-005.4 DOI: 10.18699/SSMJ20260106
Оригинальное исследование / Research article

Динамика функциональных сетей головного мозга в ранний восстановительный период ишемического инсульта по данным МРТ

О.В. Зудилина[1, 2], В.В. Попов[1, 2], Е.Д. Петровский[1], Ю.А. Станкевич[1, 2], А.А. Тулупов[1, 2]

[1] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Цель исследования – оценить динамику изменений функциональных нейронных сетей головного мозга (default mode network, DMN, и sensorimotor network, SMN) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с учетом объема ишемического поражения по данным МРТ. **Материал и методы.** На МР-томографе 3,0 Тл проведено динамическое МРТ-исследование головного мозга 137 пациентов на 1–3-и сутки, 7–10-е сутки, 3–4-й месяц после манифестации острого нарушения мозгового кровообращения по рутинному протоколу (DWI-EPI, FLAIR-SPIR, T2-WI, T1W-TFE), дополненному методикой функциональной МРТ покоя. Дополнительно выполнено тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и модифицированной шкалы Рэнкина. Выборка составила 36 пациентов с диагнозом острый ишемический инсульт супратенториальной локализации, прошедших исследование не менее двух раз. **Результаты и их обсуждение.** Отмечена тенденция ($p > 0,05$) к увеличению функциональных связей между регионами DMN и SMN от первого к третьему исследованию. Результаты теста MoCA ($p < 0,05$ для второго и третьего исследования по сравнению с 1-м) в динамике показали улучшение когнитивных функций, соответствующие клинической картине. Наиболее значимый результат корреляционного анализа – прямая корреляционная связь между DMN и SMN в первом наблюдении ($R = 0,57$; $p = 0,006$). Выявлено статистически значимое влияние большего объема на динамику восстановления связности между регионами DMN ($R = 0,83$; $p = 0,04$). **Заключение.** Получена сонаправленная динамика внутрисетевой связности DMN и SMN, что свидетельствует о системной функциональной перестройке головного мозга при остром нарушении мозгового кровообращения. В раннем восстановительном периоде в динамике отмечается увеличение связности DMN и SMN по данным функциональной МРТ наряду с восстановлением когнитивных функций по результатам когнитивного теста. Требуются дополнительные исследования с целью поиска закономерностей восстановления DMN и SMN, влияния объема и локализации очага поражения на восстановление функциональной коннективности исследуемых нейронных сетей.

Ключевые слова: ишемический инсульт, функциональная МРТ покоя, функциональная связность, сеть режима по умолчанию, сенсомоторная сеть.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12 «Изучение процессов постинсультной структурно-функциональной реорганизации головного мозга современными методами нейровизуализации».

Автор для переписки. Зудилина О.В., e-mail: ozudilina@inbox.ru

Для цитирования. Зудилина О.В., Попов В.В., Петровский Е.Д., Станкевич Ю.А., Тулупов А.А. Динамика функциональных сетей головного мозга в ранний восстановительный период ишемического инсульта по данным МРТ. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):71–81 doi: 10.18699/SSMJ20260105

Study of the dynamics of changes in functional brain networks in the early recovery period of ischemic stroke according to MRI data

O.V. Zudilina[1, 2], V.V. Popov[1, 2], E.D. Petrovskiy[1], Yu.A. Stankevich[1, 2], A.A. Tulupov[1, 2]

[1] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

[2] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Aim of the study was to evaluate the dynamics of changes in functional brain networks (default mode network, DMN, and sensorimotor network, SMN) during the early recovery period following ischemic stroke, taking into account the volume of ischemic lesions according to MRI data. **Material and methods.** A dynamic MRI study of the brain was performed on a 3.0 T scanner in 137 patients at 1–3 days, 7–10 days, and 3–4 months after the onset of acute cerebrovascular accident, using a routine protocol (DWI-EPI, FLAIR-SPIR, T2-WI, T1W-TFE) supplemented with resting-state functional MRI. Additional assessment included the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the modified Rankin scale. The study cohort comprised 36 patients diagnosed with acute ischemic supratentorial stroke who underwent at least two MRI examinations. **Results and discussion.** A trend ($p > 0.05$) towards increased functional connectivity between DMN and SMN regions was observed from the first to the third examination. The MoCA results ($p < 0.05$ for 2nd and 3rd study compared to 1st) showed improvement in cognitive functions over time, consistent with the clinical course. The most significant finding of the correlation analysis was a direct correlation between DMN and SMN connectivity at the first observation ($R = 0.57$; $p = 0.006$). Lesion volume was found to influence functional connectivity, with a significant effect of larger lesion size on DMN recovery dynamics ($R = 0.83$; $p = 0.04$). **Conclusions.** A parallel increase in intra-network connectivity of the DMN and SMN was demonstrated, indicating systemic functional reorganization of the brain following acute stroke. During the early recovery period, resting-state functional MRI revealed progressive restoration of DMN and SMN connectivity, accompanied by cognitive improvement as assessed by MoCA. Further research is required to clarify the mechanisms of DMN and SMN recovery, as well as the role of lesion volume and localization in functional network reorganization.

Key words: ischemic stroke, resting-state functional MRI, functional connectivity, default mode network, sensorimotor network.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was founded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 1023110800234-5-3.2.25;3.1.4;3.2.12 "A study of post-stroke structural and functional brain reorganization by modern neuroimaging methods").

Correspondence author. Zudilina O.V., e-mail: ozudilina@inbox.ru

Citation. Zudilina O.V., Popov V.V., Petrovskiy E.D., Stankevich Yu.A, Tulupov A.A. Study of the dynamics of changes in functional brain networks in the early recovery period of ischemic stroke according to MRI data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):71–81. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260105

Введение

По оценке ВОЗ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются третьей лидирующей причиной смертности и инвалидности среди населения всех возрастов [1]. В структуре ОНМК около 80 % занимает ишемический инсульт, который входит в список основных причин инвалидизации населения – около 3,2 случая на 1000 населения [2]. Реабилитация после ишемического инсульта – длительный комплекс мероприятий, направленный на снижение смертности и инвалидизации в восстановительном периоде и увеличение количества функционально независимых пациентов, переживших острую фазу [3]. Обсуждается влияние на общую траекторию восстановления множества генетических, патофизиологических, социально-демографических и терапевтических факторов [4]. Для восстановления утраченных функций в головном мозге активируются естественные процессы нейропластичности. Значительное функциональное восстановление может произойти спонтанно в первые недели после эпизода ОНМК за счет компенсаторно-восстановительных механизмов в рамках адаптивной нейропластичности [5].

Функциональная МРТ покоя (resting-state fMRI, rs-fMRI) является неинвазивным, неионизирующим и сравнительно быстрым методом нейровизуализации, не требующим от пациента выполнения каких-либо специфических задач, что делает ее методом выбора для обследования пациентов с острым ишемическим инсультом, в том числе находящихся в тяжелом клиническом состоянии. Метод rs-fMRI во многих исследованиях

используется для оценки темпов и объема нейрореабилитации после инсульта, черепно-мозговых травм или удаления опухолей головного мозга [6–8], ее проведение позволяет оценить функциональную связность регионов нейронных сетей головного мозга, которая отражает согласованность и синхронность временных колебаний сигнала, зависящего от уровня кислорода в крови, между различными областями мозга [9].

Учеными исследуется влияние органических заболеваний головного мозга на состояние сети режима работы по умолчанию (default mode network, DMN) в сравнении с клиническими проявлениями [10]. В классических работах отмечается, что DMN включает ряд корковых и подкорковых структур, таких как задняя поясная кора, ретросплениальная кора, медиальная префронтальная кора, латеральная теменная кора (включая угловую извилину), височные области, а также некоторые подкорковые узлы [11]. В настоящем исследовании для анализа DMN были выбраны регионы, наиболее изученные, систематично и комплексно вовлеченные в процессы внутреннего внимания и самореферентного мышления: передняя поясная кора, задняя поясная кора и латеральная теменная кора, роль которых в DMN подтверждается результатами исследований, указывающими на их вовлеченность в интеграцию когнитивных и эмоциональных процессов [12, 13]. Особенность DMN заключается в том, что относящиеся к ней области снижают свою активность во время выполнения задач, требующих внимания, а наивысшую активность демонстрируют при реализации различных форм сложного познания, связанных с памятью и абстрактным мышлением. Считается, что сеть режима по умолчанию реализует процессы, поддерживающие эмоциональную обработку, самореферентную умственную активность и воспоминания о предыдущем опыте [12]. За последние десятилетия выявлена роль DMN для многих когнитивных функций человека, таких как моральные суждения, эмпатические реакции, эстетические суждения, просмотр фильмов и понимание повествования, пространственная навигация и принятие решений [12, 13].

Сенсомоторная сеть (sensorimotor network, SMN) традиционно включает первичную моторную кору (прецентральная извилина), первичную соматосенсорную кору (постцентральная извилина), дополнительную моторную область, парацентральную дольку, а также подкорковые структуры, такие как таламус и мозжечок, обеспечивающие интеграцию сенсорной и моторной информации [14, 15]. В данном исследовании для анализа SMN выбраны корковые регионы, наиболее релевантные для оценки двигательного восстановления после инсульта: прецентральная и постцентральная извилины, дополнительная моторная область и парацентральная долька. SMN играет основную роль в восприятии и обработке сенсорной и моторной информации, управлении информацией, связанной с движением, и контроле двигательной активности. Сенсомоторная сеть отвечает за восприятие внешних и внутренних стимулов, их обработку и реализацию ответных двигательных реакций. К стимулам SMN можно отнести внешние, такие как температура, давление и вибрация, и внутренние, такие как равновесие, координация, висцеральные ощущения [15].

Выбор для анализа пары DMN–SMN обусловлен их взаимодополняющей ролью в процессах восстановления после инсульта: DMN связана с когнитивным и эмоциональным восстановлением, тогда как SMN отражает динамику моторных функций. Их совместное изучение позволяет оценить системную перестройку мозга, а также выявить возможные корреляции между когнитивным и двигательным восстановлением, что особенно важно для разработки комплексных реабилитационных стратегий. Кроме этого исследование динамических изменений функциональной связности DMN и SMN методом rs-fMRI и поиск взаимоотношений между ними может позволить в дальнейшем использовать только исследование сети режима работы по умолчанию для прогнозирования реабилитационного потенциала и возможности восстановления двигательной активности у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом. Такие данные дадут возможность оценить индивидуальный требуемый объем медицинской помощи и корректировать тактику ведения пациентов.

Цель исследования – оценить динамику изменений функциональных нейронных сетей головного мозга (DMN и SMN) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с учетом объема ишемического поражения по данным МРТ.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с клиникой острого ишемического инсульта, госпитализированные в неврологическое отделение и поступившие в томографический центр для проведения МРТ-исследования. Объектом исследования является функциональная реорганизация нейронных сетей, локализованных в коре больших полушарий головного мозга. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.



Рис. 1. *Схема отбора пациентов в группу исследования*
Fig. 1. *Flowchart of patient selection for the study group*

В группу контроля вошли 12 условно здоровых добровольцев (8 женщин и 4 мужчины, возраст от 18 до 23 лет (21 [19; 22] год). Критерии включения: возраст от 25 до 85 лет, отсутствие признаков острого или хронического НМК, неврологических дефицитов, объемно-очаговых изменений головного мозга по данным МРТ. Критерии исключения: обнаружение МРТ-признаков патологических изменений вещества головного мозга. Полученные по результатам rs-fMRI коэффициенты связности DMN и SMN были использованы в качестве референсных

Для формирования группы патологии набирались пациенты с клинической картиной, характерной для ишемического инсульта. Общее число больных, прошедших первое обследование (в течение первых трех суток) с предварительным диагнозом ОНМК, составило 137. В случае подтверждения диагноза данными МРТ пациенты проходили второе обследование на 7–10-е сутки и третье обследование через 3–4 месяца. Критерии включения: возраст от 25 до 85 лет, клиническая картина ОНМК, подтвержденная наличием очага ишемии в бассейне средней мозговой артерии, отсутствие инсультов в анамнезе, отсутствие психических заболеваний. Критерии исключения: двустороннее ишемическое поражение головного мозга, локализация очага ишемии в стволе головного мозга или мозжечке, менее двух пройденных наблюдений. В итоговую выборку включены 36 пациентов с подтвержденным диагнозом острого ишемического инсульта супратенториальной локализации и как минимум двумя МР-наблюдениями (рис. 1). В выборку вошли 12 женщин и 24 мужчины в возрасте от 43 до 75 лет (61 [51,075; 66] год).

Исследование выполнено при поддержке Локального этического комитета Международного томографического центра СО РАН (протокол № 2 от 29.04.2024) с условием подписания информированного добровольного согласия. Измерения проводились в Центре коллективного пользования «Масс-спектрометрические исследования» СО РАН на томографе Ingenia 3,0 Тл (Philips, США) (рис. 2). Стандартный протокол исследования головного мозга включал проведение структурной и функциональной МРТ с использованием последовательностей DWI-EPI (axi), FLAIR-SPIR (3D), T2-WI (axi), T1W-TFE (3D) с дополнением методики функциональной МРТ покоя (EPI-ISO) со следующими характеристиками: TR – 2500 мс, TE – 35 мс, количество срезов – 42, матрица – 80 × 73 × 42, поле обзора – 200 × 181 × 105 мм, размер вокселя – 2,5 × 2,5 × 2,5 мм (ISO). Выполнен стандартный препроцессинг данных rs-fMRI с использованием программного обеспечения CONN версия 22.a, SPM версия 12.7771 с корректировкой движений, нормализацией анатомии по MNI, обнаружением артефактов, очисткой от шума и оценкой связности

между парами регионов интереса (ROI). В соответствии с атласами Harvard-Oxford и Automated Anatomical Labeling (AAL), интегрированных в CONN functional connectivity toolbox, усреднены сигналы от заданных областей изображений для каждой временной точки (200 шт). Временные динамики сигналов анализировались с помощью коэффициента корреляции, дополнительно проведено Z-преобразование Фишера. Рассчитаны средние значения для всех пар областей интереса (ROI-to-ROI) с формированием среднего результирующего значения функциональной связности для каждой сети.

Для анализа DMN выбраны следующие ROI: передняя поясная кора, задняя поясная кора и латеральная теменная кора. Для SMN анализировались прецентральная извилина (первичная моторная кора), постцентральная извилина (первичная соматосенсорная кора), дополнительная моторная область и парацентральная долька. Выбор ROI обусловлен их ключевой ролью в соответствующих сетях и возможностью отслеживания динамики в контексте постинсультного восстановления. В рамках корреляционного анализа оценивалась как внутрисетевая связность (средняя связность между всеми ROI внутри DMN и внутри SMN), так и межсетевая связность (средняя связность между всеми ROI DMN и всеми ROI SMN). Для анализа динамики использовались значения внутрисетевой связности.

Пациентам также проведены функциональные тесты с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и опросника для оценки общей инвалидизации в виде модифицированной шкалы Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS). Максимальным результатом по шкале MoCA-теста является 30 баллов, результат от 26 до 30 баллов свидетельствует об отсутствии когнитивного снижения, от 22 до 25 баллов – о легкой, от 10 до 21 балла – о средней, от 0 до 9 баллов – о тяжелой степени когнитивных нарушений [16]. Модифицированная шкала Рэнкина имеет градацию от 0 до 6 баллов, где 0 баллов указывает на отсутствие симптомов, 5 баллов ассоциировано с тяжелым нарушением жизнедеятельности, 6 баллов соответствует смерти пациента [17]. Кроме того, выполнена оценка объема очага ишемического поражения головного мозга в программе RadiAnt DICOM Viewer с помощью измерения наибольших диаметров очага в трех ортогональных плоскостях на изображениях в режиме FLAIR-SPIR (3D).

Для статистической обработки использовались непараметрические статистические методы, поскольку выборка пациентов является

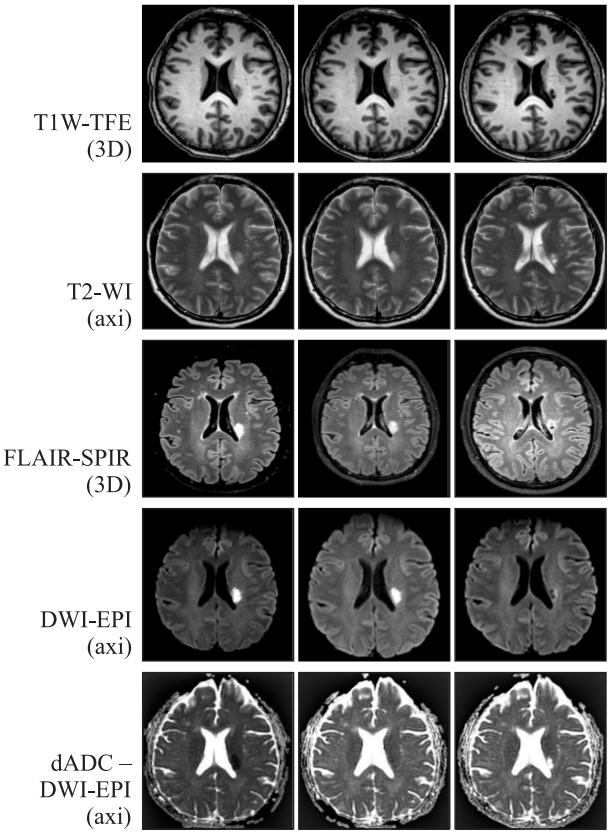


Рис. 2. *МРТ-снимки, полученные в ходе исследования*
Fig. 2. *MRI scans obtained during the study*

зависимой и имеет распределение значений исследуемых метрик, отличное от нормального: критерии Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, Андерсона – Дарлинга, ранговая корреляция Спирмена (с применением поправки на множественные сравнения Бенджамини – Хохберга) и U-критерий Манна–Уитни. Переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]).

Результаты

Построены анатомические модели SMN и DMN с выделением основных функциональных регионов (рис. 3), получены значения объемов ишемического поражения головного мозга, на основании анализа которых пациенты разделены на две подгруппы. Лица с объемом поражения менее 10 см^3 были отнесены в подгруппу «малых объемов» (наибольшее значение в первом исследовании – 8 см^3), в нее вошло 30 человек (11 женщин и 19 мужчин), возраст 61,6 [50,5; 65,15] года. В подгруппу «больших объемов» (более 10 см^3, наименьшее и наибольшее значение в первом исследовании – соответственно 33 и 390 см^3) вошло

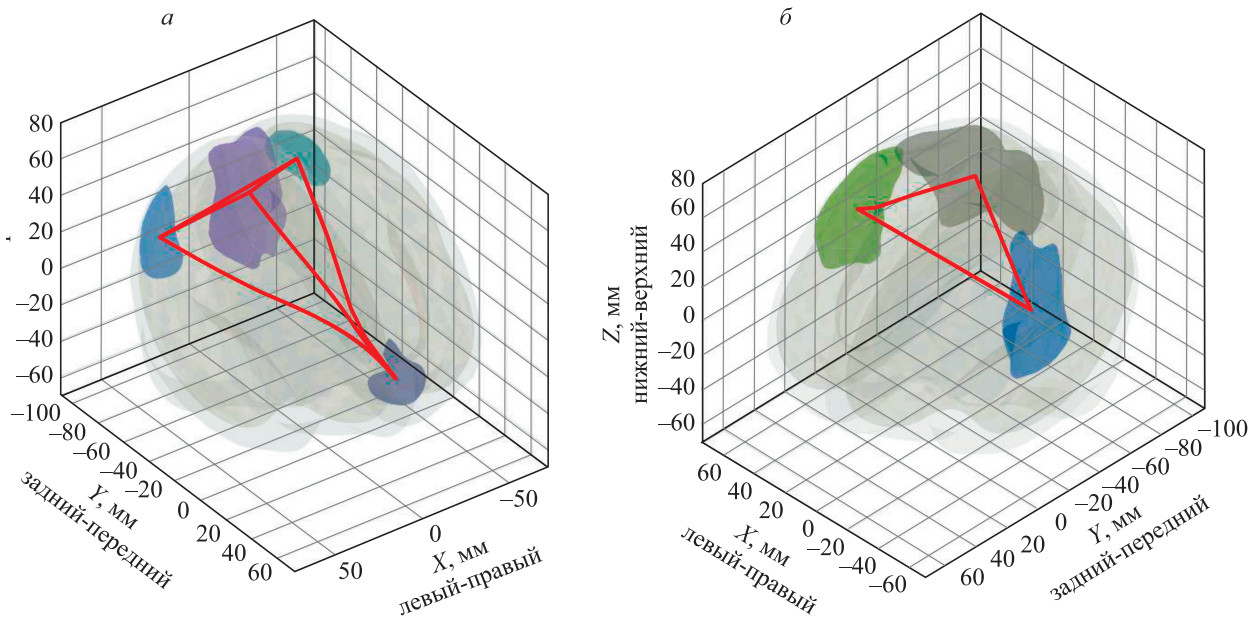


Рис. 3. *Топография регионов сети пассивного режима работы мозга (а) и сенсомоторной сети (б)*
Fig. 3. *Topography of the default mode network regions (a) and the sensorimotor network (б)*

6 пациентов (2 женщины и 4 мужчины), возраст 64,6 [56,3; 69,1] года. Определены статистически значимые различия между выделенными подгруппами по результатам оценки объема ишемического поражения ($p < 0{,}0001$) и результатам MoCA-тестирования ($p = 0{,}021$) при первом исследовании. Оценка результатов mRS-тестирования значимых различий не показала.

У условно здоровых добровольцев обнаружен относительно широкий размах значений связности для DMN (от 0,43 до 0,86) и заметно меньший для SMN (от 0,67 до 0,72) (рис. 4). У пациентов группы патологии определено увеличение размаха и межквартильного интервала связности нейронных сетей по сравнению с контролем во всех наблюдениях (см. рис. 4). Статистически значимые различия с группой контроля установлены при сравнении коэффициентов связности DMN и SMN в первом исследовании в подгруппе «больших объемов» ($p < 0{,}05$), но не «малых объемов». В динамике коэффициент связности регионов DMN и SMN статистически значимо не изменяется ни в общей группе пациентов (0,51 [0,28; 0,62] при первом исследовании, 0,57 [0,42; 0,70] при втором и 0,54 [0,46; 0,60] при третьем для DMN; 0,65 [0,42; 0,77], 0,60 [0,51; 0,80] и 0,70 [0,60; 0,93] соответственно для SMN), ни при их разделении на подгруппы малых и больших объемов (см. рис. 4). В то же время исследование влияния объема поражения на динамику восстановления SMN и DMN показало достоверное значимое влияние большего объема на динамику восстановления DMN ($R = 0{,}83$, $p = 0{,}04$).

При анализе результатов тестов для оценки когнитивных функций и степени инвалидизации пациентов общей группы патологии обнаружено постепенное увеличение количества баллов, набранных по результатам проведения MoCA-теста от первого 23,0 [20,2; 25,8] ко второму 26,0 [23,5; 27,5] и третьему 27,0 [25,5; 29,0] исследованию и постепенное уменьшение числа набранных баллов по результатам mRS от первого 2,5 [2,0; 3,0] ко второму 1,0 [1,0; 2,0] и третьему 1,0 [1,0; 2,0] исследованию; различия между первым и вторым, и первым и третьим исследованием в подгруппе малых объемов для MoCA статистически значимы ($p < 0{,}05$).

В результате корреляционного анализа выявлена статистически значимая зависимость между степенью связности DMN и SMN в первом исследовании, которая значительно снижается ко второму и третьему исследованию (таблица).

Обсуждение

Ранее в литературе представлен ряд исследований, изучающих функциональную связность головного мозга [18, 19], работу DMN [20, 21] и SMN [14, 22], а также взаимосвязь между ними при различных состояниях [23–25], что демонстрирует высокий интерес исследователей к функциональным нейронным сетям головного

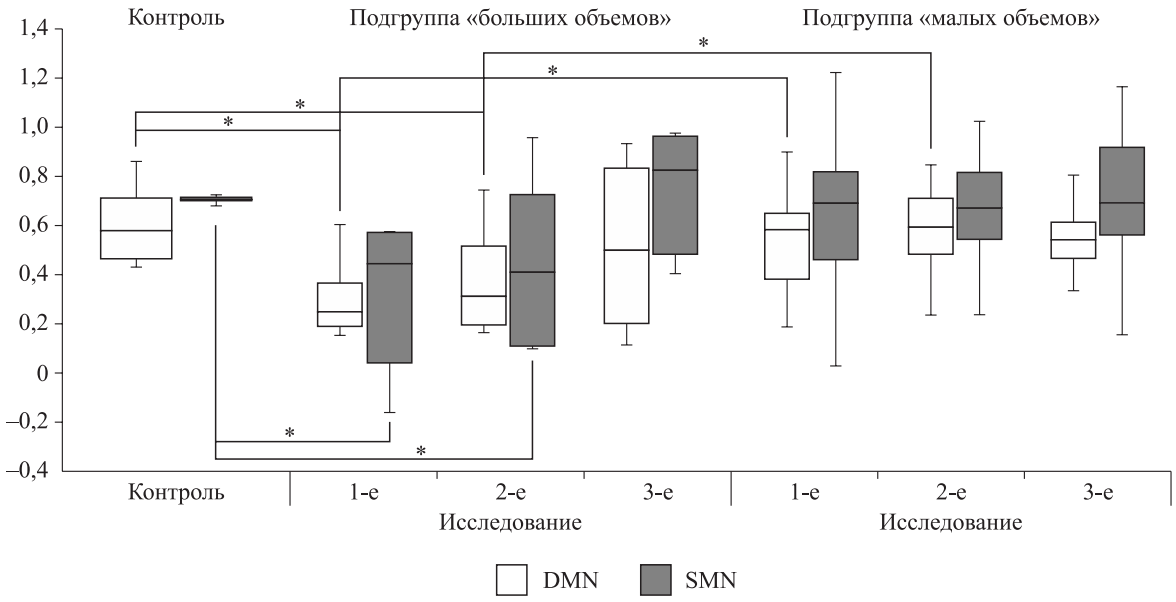


Рис. 4. *Динамика значений коэффициентов связности DMN и SMN (* – $p < 0,05$)*
Fig. 4. *Dynamics of DMN and SMN connectivity coefficients (* – $p < 0.05$)*

мозга, в том числе у пациентов после манифестации ишемического инсульта [26, 27]. В данной работе проведен комплексный анализ реорганизации головного мозга в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с учетом динамики объема поражения, связности DMN и SMN нейронных сетей и моторно-когнитивных изменений по данным тестов MoCA и модифицированной шкалы Рэнкина. На структурном уровне показано уменьшение объема ишемического поражения, что свидетельствует о закономерной динамике в виде постепенной редукции отека и формирования участка кистозно-атрофической дегенерации мозговой ткани, характерной для патогенеза ишемического инсульта [28, 29].

У условно здоровых пациентов обнаружена большая вариабельность значений связности для DMN в сравнении с SMN. Это может быть обусловлено особенностями выполняемых данными сетями функций: функциональная связность регионов DMN отражает индивидуальные различия жизненного опыта пациентов, их образа мышле-

Корреляционные взаимоотношения между значением функциональной связности DMN, SMN, теста MoCA, mRC

Correlational relationships between functional connectivity values of the DMN and SMN, MoCA scores, mRS scores, and ischemic lesion volume

Сравниваемые показатели	Первое исследование		Второе исследование		Третье исследование	
	R	*p*	*R*	*p*	*R*	*p*
DMN–SMN	0,57	0,006	0,23	0,45	0,10	0,75
DMN–MoCA	0,29	0,43	0,43	0,20	0,13	0,75
DMN–mRS	–0,14	0,75	0,01	0,94	–0,03	0,94
DMN–vol	–0,35	0,43	–0,24	0,45	–0,37	0,43
SMN–MoCA	0,20	0,45	0,33	0,43	0,00	0,94
SMN–mRS	–0,33	0,45	–0,26	0,67	0,48	0,45
SMN–vol	–0,26	0,45	–0,23	0,45	0,09	0,79

Примечание. vol – объем ишемического поражения.

ния и уровня самосознания [30], в то время как основные двигательные паттерны, обусловленные работой SMN, для всех пациентов являются общими [31]. Размах полученных данных группы контроля для SMN, не превышающий 0,05, демонстрирует невысокую индивидуальную вариабельность связности сенсомоторной сети у лиц без признаков острого или хронического НМК, что позволяет оценить качество выполнения исследований как высокое.

Выявленная прямая корреляция между внутрисетевой связностью DMN и SMN в остром периоде (первое исследование, $R = 0{,}57$; $p = 0{,}006$) может отражать системный ответ мозга на ишемическое повреждение. В остром периоде инсульта наблюдается глобальное снижение функциональной сегрегации сетей, что может приводить к временному увеличению корреляции между различными сетями, включая DMN и SMN, как проявление дедифференциации сетевой архитектуры. По мере восстановления (второе и третье исследования) эта зависимость снижается, что согласуется с постепенной нормализацией сетевой организации и отсутствием корреляции между DMN и исполнительными сетями, включая SMN, характерной для здорового мозга [25, 26]. Более высокая связность SMN в подгруппе «больших объемов» к третьему исследованию по сравнению с подгруппой «малых объемов» может быть объяснена компенсаторной гиперактивацией сенсомоторной сети у пациентов с более обширным повреждением. При значительном объеме поражения вовлечение ипси- и контралатеральных моторных регионов, а также дополнительной моторной области может быть более выраженным для поддержания двигательных функций, что проявляется в увеличении внутрисетевой связности SMN [27]. В то же время у лиц с «малыми объемами» поражения восстановление может происходить за счет более быстрой реорганизации с вовлечением не только SMN, но и других сетей (например, сети внимания), приводя к относительному снижению внутрисетевой связности SMN как признаку более «экономичной» и специфичной реорганизации. Этот феномен требует дальнейшего изучения с учетом конкретных двигательных задач и индивидуальных траекторий восстановления.

Известно, что DMN и SMN имеют обратное взаимодействие друг с другом: активация одной сопровождается инактивации другой [26]. Заметное улучшение связности DMN, отмечаемое между первым и вторым исследованием в обеих подгруппах, вероятно, связано с активной терапевтической тактикой, проводимой в лечебном учреждении. Последующее увеличение связности DMN в подгруппе больших объемов можно объяснить более выраженным повреждением сети, восстановление которой у данных пациентов требует более длительного промежутка времени. Некоторое снижение связности между регионами DMN к третьему исследованию в подгруппе малых объемов отражает наиболее эффективное восстановление связности в первые месяцы после повреждения [32]. Для подтверждения этой гипотезы требуется более длительное наблюдение за пациентами. В обеих подгруппах отмечается заметное уменьшение межквартильного размаха значений связности DMN при переходе от первого к третьему исследованию, что свидетельствует о высокой способности сети к репарации связности до близких к нормальным значений за достаточно короткий период времени [7, 32].

Средние значения связности SMN в группе контроля ожидаемо больше, чем во всех трех исследованиях в группе патологии, так как возрастное снижение связности SMN характерно для здоровых людей старшей возрастной группы [33]. Ее уменьшение в период между первым и вторым исследованием, вероятно, обусловлено естественным течением нейропластических процессов в остром периоде ишемического инсульта, а увеличение к третьему исследованию, скорее всего, связано с возрастающей степенью активации пациентов после выписки из лечебного учреждения. Можно предположить, что ранняя активация пациентов может оказать благоприятное воздействие на темпы и степень восстановления связности сенсомоторной сети [34]. Анализ межквартильного размаха значений связности SMN демонстрирует высокую их вариабельность во всех исследованиях, что согласуется с литературными данными [35] об изменении двигательных паттернов у пациентов после инсульта и, вероятно, может быть подтверждено различной клинической картиной двигательных дефицитов или их отсутствия у различных пациентов [36].

Результаты теста определения уровня когнитивных способностей пациентов MoCA показывают устойчивую положительную динамику в виде увеличения набранных пациентами баллов в пределах 17 %, что свидетельствует о постепенном достоверном восстановлении когнитивных функций после эпизода ОНМК и согласуется с данными литературных источников [37]. Результаты mRS отражают степень общей инвалидизации пациентов, а также их зависимости от помощи посторонних лиц, что свидетельствует о постепенном восстановлении бытовой самостоятельности при переходе из острого в хронический восстановительный период и подтверждается

данными литературы [38]. В нашем исследовании получено закономерное снижение результатов теста в пределах 44 %. Динамика результатов mRS закономерно согласуется с динамикой связности регионов SMN, так как вопросы тестирования в основном ориентированы на оценку двигательной активности пациента.

Заключение

Проведенное исследование показало, что нейронные сети DMN и SMN по данным rs-fMRI демонстрируют тенденцию к восстановлению, что согласуется с положительной динамикой когнитивных и двигательных функций, оцениваемых по шкалам MoCA и mRS, при переходе от острого периода ОНМК к подострому и хроническому восстановительному этапам. Выявленная значимая прямая корреляция между показателями функциональной связности DMN и SMN указывает на согласованные изменения в этих сетях и отражает системную функциональную перестройку головного мозга в остром периоде инсульта. При этом больший объем ишемического поражения оказался более значимым фактором нарушения функциональной связности указанных сетей, тогда как влияние локализации очага требует дальнейшего изучения. Полученные результаты подчеркивают необходимость продолжения исследований, направленных на уточнение закономерностей восстановления активности DMN и SMN в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, а также на выявление факторов, определяющих индивидуальные траектории нейрональной реорганизации.

Список литературы / References

1. Xiucai G., Ziping Z., Xueyan Y., QirongXu, Feng L., Feng Z. Global burden of ischemic stroke attributable to high body mass index in 204 countries and territories, 1990–2021. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2024;24,584. doi: 10.1186/s12872-024-04259-2

2. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2023;123(8–2):5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825

Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A., Reznik A.V., Vinitskiy A.A., Derkach E.V. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(8–2):5–15. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20231230825

3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

4. Нувахова М.Б. Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями после инсульта в позднем восстановительном периоде. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2021;121(8-2):76–85. doi: 10.17116/jnevro202112108276

Nuvakhova M.B. Rehabilitation of patients with cognitive impairment after stroke during the late recovery period. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(8–2):76–85. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202112108276

5. Alawieh A., Zhao J., Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behav Brain Res.* 2018;340:94–101. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.029

6. Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Бондаренко Ж.Е. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации. *Эффектив. фармакотерапия.* 2020;16(31):24–38. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-24-38

Zhivolupov S.A., Voznyuk I.A., Samartsev I.N., Kravchuk A.Yu., Bondarenko Zh.E. Adaptive neuroplasticity after ischemic brain damage and its contribution to the recovery of patients after stroke: Theoretical prerequisites for effective neuroreabilitation. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(31):24–38. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-24-38

7. Crofts A., Kelly M.E., Gibson C.L. Imaging functional recovery following ischemic stroke: Clinical and preclinical fMRI studies. *J. Neuroimaging.* 2020;30(1):514. doi: 10.1111/jon.12668

8. Yamashita K.I., Uehara T., Taniwaki Y., Tobimatsu S., Kira J.I. Long-term effect of acetylcholinesterase inhibitors on the dorsal attention network of Alzheimer's disease patients: A pilot study using resting-state functional magnetic resonance imaging. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:810206. doi: 10.3389/fnagi.2022.810206

9. Has Silemek A.C., Chen H., Sati P., Gao W. The brain's first "traffic map" through Unified Structural and Functional Connectivity (USFC) modeling. *Commun. Biol.* 2024;7(1):1477. doi: 10.1038/s42003-024-07160-y

10. Станкевич Ю.А., Попов В.В., Богомякова О.Б., Василькив Л.М., Тулупов А.А., Сагдеев Р.З. Визуализация нейропластичности головного мозга в аспекте постинсультной реабилитации. *Комплекс.*

пробл. серд.-сосуд. заболев. 2024;13(4):214–228. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-214-228

Stankevich Yu.A., Popov V.V., Bogomyakova O.B., Vasil'kiv L.M., Tulupov A.A., Sagdeev R.Z. Visualization of brain neuroplasticity in the aspect of post-stroke rehabilitation. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4):214–228. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-214-228

11. Alves P.N., Foulon C., Karolis V., Bzdok D., Margulies D.S., Volle E., Thiebaut de Schotten M. An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Commun. Biol.* 2019;2:370. doi: 10.1038/s42003-019-0611-3.

12. Menon V. 20 years of the default mode network: A review and synthesis. *Neuron.* 2023;111(16):2469–2487. doi: 10.1016/j.neuron.2023.04.023.

13. Smallwood J., Bernhardt B.C., Leech R., Bzdok D., Jefferies E., Margulies D.S. The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 2021;22(8):503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4

14. Caspers J., Rubbert C., Eickhoff S.B., Hoffstaedter F., Südmeyer M., Hartmann C.J., Sigl B., Teichert N., Aissa J., Turowski B., Schnitzler A., Mathys C. Within- and across-network alterations of the sensorimotor network in Parkinson's disease. *Neuroradiology.* 2021;63(12):2073–2085. doi: 10.1007/s00234-021-02731-w

15. Hans J.D. Clinical neuroanatomy: Brain circuitry and its disorders. 2nd ed. Cham: Springer, 2020. 981p.

16. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

17. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Жирова Е.С., Мельченко Д.А., Таратухина А.С., Бутковская А.А., Ильина К.А., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Клочков А.С., Люкманов Р.Х., Калинкина М.Э., Пирадов М.А., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):36–39. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39

Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zhirova E.S., Melchenko D.A., Taratukhina A.S., Butkovskaya A.A., Ilyina K.A., Zaitsev A.B., Zimin A.A., Klochkov A.S., Lyukmanov R.Kh., Kalinkina M.E., Piradov M.A., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E. Validation of the modified Rankin Scale in Russia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):36–39. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39

18. Wu L., Wang X., Liu Q., Chai L., Tian S., Wu W. A study on alterations in functional activity in migraineurs during the interictal period. *Heliyon.* 2022;9(1):e12372. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12372

19. Miao J., Tantawi M., Alizadeh M., Thalheimer S., Vedaei F., Romo V., Mohamed F.B., Wu C. Characteristic dynamic functional connectivity during sevoflurane-induced general anesthesia. *Sci. Rep.* 2023;13(1):21014. doi: 10.1038/s41598-023-43832-1

20. Parsons N., Bowden S.C., Vogrin S., D'Souza W.J. Default mode network dysfunction in idiopathic generalised epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;159:106254. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106254.

21. Borserio B.J., Sharpley C.F., Bitsika V., Sarmukadam K., Fourie P.J., Agnew L.L. Default mode network activity in depression subtypes. *Rev. Neurosci.* 2021;32(6):597–613. doi: 10.1515/revneuro-2020-0132.

22. Cassady K., Gagnon H., Freiburger E., Lalwani P., Simmonite M., Park D.C., Peltier S.J., Taylor S.F., Weissman D.H., Seidler R.D., Polk T.A. Network segregation varies with neural distinctiveness sensorimotor cortex. *Neuroimage.* 2020;212:116663. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116663

23. Tumati S., Paulus M.P., Northoff G. Out-of-step: brain-heart desynchronization in anxiety disorders. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(6):1726–1737. doi: 10.1038/s41380-021-01029-w

24. Stern E.R., Eng G.K., de Nadai A.S., Iosifescu D.V., Tobe R.H., Collins K.A. Imbalance between default mode and sensorimotor connectivity is associated with perseverative thinking in obsessive-compulsive disorder. *Transl. Psychiatry.* 2022;12(1):19. doi: 10.1038/s41398-022-01780-w

25. Wu C.W., Lin S.N., Hsu L.M., Yeh S.C., Guu S.F., Lee S.H., Chen C.C. Synchrony between default-mode and sensorimotor networks facilitates motor function in stroke rehabilitation: A pilot fMRI study. *Front. Neurosci.* 2020;14:548. doi: 10.3389/fnins.2020.00548

26. Boren S.B., Savitz S.I., Ellmore T.M., Arevalo O.D., Aronowski J., Silos C., George S., Haque M.E. Longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study: A seed-based connectivity biomarker in patients with ischemic and intracerebral hemorrhage stroke. *Brain Connect.* 2023;13(8):498–507. doi: 10.1089/brain.2022.0017

27. Chen H., Shi M., Zhang H., Zhang Y.D., Geng W., Jiang L., Wang Z., Chen Y.C., Yin X. Different patterns of functional connectivity alterations within the default-mode network and sensorimotor network in basal ganglia and pontine stroke. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:9585–9593. doi: 10.12659/MSM.918185

28. Koukalova L., Chmelova M., Amlerova Z., Vargova L. Out of the core: the impact of focal ischemia in regions beyond the penumbra. *Front. Cell. Neurosci.* 2024;18:1336886. doi: 10.3389/fncel.2024.1336886.

29. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с.

Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. Neurology. National Guidelines. Concise Edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 688 p. [In Russian].

30. Dobryakova E., Smith D.V. Reward enhances connectivity between the ventral striatum and the default mode network. *Neuroimage.* 2022;258:119398. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119398

31. Hofmann V., Geurten B.R.H., Sanguinetti-Scheck J.I., Gamez-Sena L., Engelmann J. Motor patterns during active electrosensory acquisition. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:186. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00186

32. Vicentini J.E., Weiler M., Casseb R.F., Almeida S.R., Valler L., de Campos B.M., Li L.M. Subacute functional connectivity correlates with cognitive recovery six months after stroke. *Neuroimage Clin*. 2021;29:102538. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102538.

33. Bain K.A., Kosik K.B., Terada M., Gribble P.A., Johnson N.F. Contralateral thalamocortical connectivity is related to postural control in the uninvolved limb of older adults with history of ankle sprain. *Gait Posture.* 2024;109:115–119. doi: 10.1016/j.gaitpost.2024.01.015

34. Aderinto N., AbdulBasit M.O., Olatunji G., Adejumo T. Exploring the transformative influence of neuroplasticity on stroke rehabilitation: a narrative review of current evidence. *Ann. Med.* Surg. (Lond.). 2023;85(9):4425–4432. doi: 10.1097/MS9.0000000000001137

35. van der Laag P.J., Wondergem R., Pisters M.F. Movement behavior patterns composition remains stable, but individuals change their movement behavior pattern over time in people with a first-ever stroke. *Eur. Rev. Aging Phys.* Act. 2022;19(1):11. doi: 10.1186/s11556-022-00290-4

36. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2020;120(11):99–107. doi: 10.17116/jnevro202012011199

Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):99107. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202012011199

37. Котов С.В., Борисова В.А., Слюнькова Е.В., Исакова Е.В., Киселев А.В., Котов А.С. Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2021;121(11):26–32. doi: 10.17116/jnevro202112111126

Kotov S.V., Borisova V.A., Slyunkova E.V., Isakova E.V., Kiselev A.V., Kotov A.S. Dynamics of recovery of cognitive deficit in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(11):26–32. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202112111126

38. Liu C., Zhang S., Yao Y., Su C., Wang Z., Wang M., Zhu W. Associations between diffusion dynamics and functional outcome in acute and early subacute ischemic stroke. *Clin. Neuroradiol.* 2020;30(3):517–524. doi: 10.1007/s00062-019-00812-1

Сведения об авторах:

Зудилина Ольга Викторовна, ORCID: 0009-0000-7074-0838, e-mail: ozudilina@inbox.ru
Попов Владимир Владимирович, ORCID: 0000-0003-3082-2315, e-mail: v.popov1@g.nsu.ru
Петровский Евгений Дмитриевич, ORCID: 0000-0003-4325-4062, e-mail: petrovskiy@tomo.nsc.ru
Станкевич Юлия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н, проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Olga V. Zudilina, ORCID: 0009-0000-7074-0838, e-mail: ozudilina@inbox.ru
Vladimir V. Popov, ORCID: 0000-0003-3082-2315, e-mail: v.popov1@g.nsu.ru
Evgeniy D. Petrovskiy, ORCID: 0000-0003-4325-4062, e-mail petrovskiy@tomo.nsc.ru
Yulia A. Stankevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 02.092025
После доработки 13.01.2026
Принята к публикации 18.01.2026

Received 02.092025
Revision received 13.01.2026
Accepted 18.01.2026

УДК 616.8-004 DOI: 10.18699/SSMJ20260107
Оригинальное исследование / Research article

Радиологически изолированный синдром как ранний рассеянный склероз: эволюция диагностических критериев и тактики ведения

Д.С. Коробко[1, 2, 3], И.Е. Архипов[1, 2], А.И. Прокаева[1, 3], Л.М. Василькив[3], Н.А. Малкова[1, 2, 3], А.А. Тулупов[3]

[1] Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Радиологически изолированный синдром (РИС) в настоящее время рассматривается как ранняя доклиническая стадия рассеянного склероза (РС) и характеризуется типичными поражениями головного или спинного мозга, свидетельствующими об аутоиммунной воспалительной демиелинизации. Выявление факторов риска клинической конверсии РИС является наиболее актуальной проблемой. Цель исследования – оценка частоты регистрации соответствия обновленным критериям РИС 2023 г. среди когорты Новосибирского центра РС, а также определение времени до первого клинического эпизода демиелинизации. Вторичной целью исследования было проведение сравнительного анализа качественных характеристик МРТ в подгруппах пациентов с двухлетней МРТ-активностью и без нее, а также в подгруппах пациентов с конверсией и без конверсии в РС в течение всего периода наблюдения. **Материал и методы.** Дизайн исследования был ретроспективным с анализом исходных данных и данных последующего наблюдения. МРТ-активность у пациентов с РИС измерялась ежегодно. В анализ включены 45 пациентов, соответствовавшие критериям РИС 2023 г. **Результаты и их обсуждение**. У 30 из 45 (67 %) пациентов в течение двухлетнего наблюдения обнаружена МРТ-активность в виде появления двух и более новых очагов или одного и более контраст-накапливающего очага. Больные с МРТ-активностью чаще переходили в достоверный РС, чем лица без МРТ-активности (соответственно 53,0 и 6,7 %, $p < 0{,}001$). Множественная логистическая регрессия подтвердила повышенный риск развития первого клинического эпизода в группе пациентов с последующей МРТ-активностью (отношение шансов 16,01, 95%-й доверительный интервал 1,52–168,17, $p = 0{,}02$). Еще более ранняя диагностика РС на доклинической стадии стала возможной после внедрения обновленных критериев Мак-Дональда (2024 г.). Среди бессимптомных пациентов с РИС соответствие новым критериям РС подтверждено у 71 % (20/28). **Заключение.** Подтвержден ключевой прогностической фактор риска для клинической конверсии РИС в РС – наличие спинальных очагов на исходной МРТ. Использование удобных биомаркеров в реальной клинической практике может повысить потенциал для индивидуального клинического вмешательства, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: радиологически изолированный синдром, рассеянный склероз, факторы МРТ, прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Коробко Д.С., Прокаева А.И., Василькив Л.М., Малкова Н.А., Тулупов А.А. благодарят Российский научный фонд (проект № 23-15-00377) за финансовую поддержку в проведении исследований. Мы также благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию и литературным базам данных.

Автор для переписки. Коробко Д.С., e-mail: denis.s.korobko@gmail.com

Для цитирования. Коробко Д.С., Архипов И.Е., Прокаева А.И., Василькив Л.М., Малкова Н.А., Тулупов А.А. Радиологически изолированный синдром как ранний рассеянный склероз: эволюция диагностических критериев и тактики ведения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):82–91. doi: 10.18699/SSMJ20260107

Radiologically isolated syndrome as early multiple sclerosis: evolution of diagnostic criteria and management

D.S. Korobko[1, 2, 3], I.E. Arkhipov[1, 2], A.I. Prokaeva[1, 3], L.M. Vasilkiv[3], N.A. Malkova[1, 2, 3], A.A. Tulupov[3]

[1] *Novosibirsk Regional Clinical Hospital*
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

[3] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Radiologically isolated syndrome (RIS) is currently considered an early preclinical stage of multiple sclerosis (MS). RIS is characterized by typical brain or spinal cord lesions indicative of autoimmune inflammatory demyelination. The aim of the study was to assess the frequency of RIS according to the updated 2023 criteria among a cohort of the Novosibirsk MS Center and to determine the time to the first clinical episode of demyelination. A secondary objective of the study was to conduct a comparative analysis of MRI quality characteristics in subgroups of patients with and without two-year MRI activity, as well as in subgroups of patients with and without conversion to MS throughout the entire follow-up period. **Material and methods.** The study design was retrospective, with analysis of baseline and follow-up data. MRI activity in patients with RIS was measured annually. Forty-five patients who met the 2023 RIS criteria were included in the analysis. **Results and discussion**. MRI activity, defined as the appearance of two or more new lesions or one or more contrast-enhancing lesions, was detected in 30 of 45 (67 %) patients during two-year follow-up. Patients with MRI activity were more likely to progress to definitive MS than patients without MRI activity (53.0 and 6.7 %, respectively, $p < 0.001$). Multiple logistic regression confirmed an increased risk of developing a first clinical episode in the group of patients with subsequent MRI activity (odds ratio 16.01, 95% confidence interval 1.52–168.17, $p = 0.02$). Earlier diagnosis of multiple sclerosis at the preclinical stage became possible after the introduction of the updated McDonald criteria (2024). Among asymptomatic RIS patients, compliance with the new MS criteria was confirmed in 71 % (20/28). **Conclusions**. The study confirmed the presence of spinal lesions on the initial MRI as a key prognostic risk factor for clinical conversion of RIS to MS. The use of user-friendly biomarkers in real-world clinical practice may increase the potential for personalized clinical intervention and requires further study.

Key words: radiologically isolated syndrome, multiple sclerosis, MRI factors, prognosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. D. Korobko, A. Prokaeva, L. Vasilkiv, N. Malkova, A. Tulupov thank the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377) for financial support. We also thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the equipment and literature databases.

Correspondence author. Korobko D.S., e-mail: denis.s.korobko@gmail.com

Citation. Korobko D.S., Arkhipov I.E., Prokaeva A.I., Vasilkiv L.M., Malkova N.A., Tulupov A.A. Radiologically isolated syndrome as early multiple sclerosis: evolution of diagnostic criteria and management. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):82–91. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260107

Введение

Радиологически изолированный синдром (РИС) представляет собой начальную фазу рассеянного склероза (РС) и выявляется случайно у бессимптомных лиц, у которых наблюдаются типичные поражения головного или спинного мозга, свидетельствующие об аутоиммунной воспалительной демиелинизации [1–3]. С ростом доступности МРТ также увеличивается число случайно выявленных патологических изменений. В 2009 г. D.T. Okuda с соавт. предложили первые диагностические критерии РИС [1] на основе критериев диссеминации в пространстве Баркхоффа, применяющихся в критериях Мак-Дональда 2005 г. Данные критерии при правильном применении предсказывают развитие первого клинического эпизода у 34 % пациентов через 5 лет, а че-

рез 10 лет – у 51 % [2, 3]. Дальнейший пересмотр диагностических критериев РС в 2010 г., 2017 г., естественно, влек за собой пересмотр диагностических критериев РИС. Так, в 2017 г. европейская группа MAGNIMS предложила применять для РИС те же критерии МРТ-диссеминации в пространстве и во времени, что и для РС согласно актуальным на тот момент критериям Мак-Дональда [4]. Однако эта группа не дала строгих рекомендаций по диагностике и лечению РИС [5].

В 2023 г. группа D.T. Okuda и соавт. на основе проспективного наблюдения за пациентами предложила пересмотренные диагностические критерии РИС [6]. Новые критерии включают двухэтапную модель: базовое условие (наличие очагов, характерных для РС, на МРТ головного и/или спинного мозга при отсутствии клинических симптомов и иных объяснений находок) и уточняющие критерии (пациент должен соответствовать одному из двух вариантов): вариант А – соответствовать исходным критериям РИС 2009 г. (т.е. иметь диссеминацию в пространстве по критериям Мак-Дональда), вариант Б – иметь как минимум один типичный для РС очаг (в юкстакортикальной, перивентрикулярной, инфратенториальной зоне или спинном мозге) плюс соответствие минимум двум из трех дополнительных критериев. В качестве этих дополнительных критериев выступают наличие олигоклональных IgG в ликворе (отношение шансов (ОШ) 2,39, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,14–5,01, p = 0,021); наличие хотя бы одного спинального поражения, соответствующего воспалительной демиелинизации (ОШ 2,76, 95 % ДИ 1,30–5,87, p = 0,008); признаки активности заболевания по МРТ (появление новых Т2- или контрастирующих Т1-очагов в динамике или одновременное наличие на снимке и Т2-очага, и контрастирующего очага; ОШ 1,85, 95 % ДИ 1,14–3,01), p = 0,014).

Чувствительность новых критериев для выявления пациентов с высоким риском развития клинически изолированного синдрома (КИС) составила 86,0 %, специфичность – 35,4 % [6]. Анализ показал, что риск первого клинического события напрямую зависит от числа дополнительных критериев: при 1–2 типичных очагах без дополнительных критериев он составляет менее 10 %, при одном дополнительном критерии – 16 %, при двух дополнительных критериях – около 50 % (сопоставимо с риском по старым критериям 2009 г.) [6].

После подтверждения диагноза РИС необходимо оценить риск конверсии в «достоверный РС». Его основными факторами являются молодой возраст (до 37 лет), мужской пол, наличие олигоклональных антител и повышение уровня свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в ликворе, наличие спинальных очагов и/или контрастируемых гадолинием очагов на МРТ [7]. Демиелинизация зрительного нерва, идентифицированная по зрительным вызванным потенциалам, истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя на исходном уровне и во время наблюдения на оптической когерентной томографии также коррелируют с более высоким риском клинической конверсии [8]. Прочие ее биомаркеры требуют дополнительного изучения и помогут более четко стратифицировать прогноз у пациентов с РИС [8, 9]. Также не совсем ясно, что влияет на конверсию РИС в клинически достоверный ремиттирующий или первично-прогрессирующий РС (ППРС). По данным исследований, у 12 % пациентов РИС трансформируется в ППРС [3, 10], наиболее тесно с конверсией в ППРС связаны возраст пациентов (49,1 ± 12,1, p < 0,001) и мужской пол (p = 0,005); поражение спинного мозга выявлялось у всех пациентов в группе РИС – ППРС, в группе РИС – КИС/РС – в 64 % случаев (p = 0,005) [10].

Предполагается, что у пациентов с ППРС активные воспалительные процессы происходят в период РИС, но они не проявляются клинически, поскольку затрагивают так называемые «немые» зоны в ЦНС [11]. Известно также, что эпигенетические механизмы иммунного ответа вносят существенный вклад в развитие того или иного типа течения РС. При РРС более выражены изменения метилирования генов, участвующих в демиелинизации, а при ППРС – в нейродегенерации [12]. Данные, представленные на конгрессе ECTRIMS в сентябре 2024 г., впервые продемонстрировали, что пациенты с РИС при определенных условиях могут будут классифицированы как лица с «достоверным РС». Завершены два рандомизированных клинических исследования, показавших значительную эффективность терапии, изменяющей течение РС (терифлуномид, диметилфумарат), в отсрочке или предотвращении развития первого клинического эпизода заболевания [13, 14]. Начато клиническое исследование влияния окрелизумаба на течение РИС [15].

В связи с этим становится актуальной разработка тактики ведения пациентов и готовность системы здравоохранения к увеличению ресурсов. Учитывая возможные трудности в поддержании приверженности терапии и фармакоэкономические вопросы, крайне важно выявлять лиц с более высоким числом факторов риска для оптимизации исходов заболевания путем раннего

вмешательства и минимизации нежелательных явлений.

Основной целью настоящего исследования послужили оценка частоты регистрации соответствия критериям РИС 2023 г. среди когорты Новосибирского центра РС, а также определение времени до первого клинического эпизода демиелинизации. Первый клинический эпизод определялся в соответствии с критериями Мак-Дональда 2017 г. [7]. Вторичной целью исследования было проведение сравнительного анализа качественных характеристик МРТ в подгруппах пациентов с двухлетней радиологической активностью и без нее, а также с конверсией и без конверсии в РС в течение всего периода наблюдения.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 159 от 16.05.2024). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Дизайн исследования был ретроспективным с анализом исходных данных и данных последующего наблюдения. МРТ-активность у больных с РИС измерялась ежегодно. Полный период клинического наблюдения продолжался до первого подтвержденного клинического эпизода демиелинизации или до последнего визита пациента (но не менее двух лет). Пациенты включались в анализ в следующих случаях: если повторные МРТ-сканирования проводились в первый и второй годы наблюдения; если однократное МРТ-сканирование выполнялось во второй год наблюдения у клинически стабильных пациентов; если пациенты проходили хотя бы одну повторную МРТ в год, и клиническая конверсия в РС произошла в течение двух лет наблюдения.

База данных включала демографические данные (возраст, пол), клиническую информацию (причина проведения МРТ, дата конверсии РИС в РС, клинические характеристики первого клинического эпизода демиелинизации) и радиологические характеристики (исходные и ежегодные контрольные характеристики МРТ головного мозга). Было определено соответствие критериям диагноза РИС [6].

Базовые и последующие МРТ-сканирования головного мозга проводились в условиях рутинной клинической практики с использованием нестандартных протоколов, на различных аппаратах МРТ и с различной напряженностью магнитного поля (1,5 и 3 Тл). Для всех исследований применялись режимы T1, T2, FLAIR и T1 с контрастированием гадолинием. При анализе базовых МРТ-сканов оценивали наличие кортикальных/юкстакортикальных, перивентрикулярных, инфратенториальных и спинальных очагов. К параметрам активности на МРТ относили появление новых очагов в указанных локализациях, а также наличие более двух новых очагов на любой контрольной МРТ за двухлетний период наблюдения. Сканирование спинного мозга было доступно у 76 % пациентов, включенных в анализ. Все расчеты и статистический анализ выполнялись с использованием пакета программы StatTech v.4.1.7.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение всех количественных показателей отличалось от нормального, они представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). По количественным показателям группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, по категориальным – с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления более и менее 10 соответственно). Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты

Всего 89 пациентов с РИС были идентифицированы в базе данных Новосибирского центра РС, 52 из них (58 %) соответствовали критерию отбора «доступность результатов МРТ головного мозга в течение двух лет», в том числе 24 человека (46 %) имели результаты исследования ликвора на олигоклональные антитела. Критериям РИС 2023 г. соответствовали 45 из 52 (87 %) пациентов итоговой группы, которые и были включены в дальнейший анализ. Их возраст составлял 29 [23; 35] лет, преобладали женщины (n = 35, 77,8 %, наследственная отягощенность по РС отсутствовала. Причины проведения МРТ головного мозга представлены в табл. 1.

Наиболее частой причиной проведения МРТ была неспецифическая головная боль. Двухлетнее наблюдение за пациентами с РИС основывалось на ежегодном проведении МРТ. 38 больных из 45 (84 %) прошли МРТ в первый год, 40 (89 %) – во второй год, 35 (78 %) – в оба года, в 30 (67 %) случаях выявлена новая МРТ-активность (рисунок). Сравнительный анализ (табл. 2) не выявил статистически значимых различий в возрасте и соотношении полов между пациентами с наличием и отсутствием МРТ-активности. У 16 из

30 (53 %) пациентов с РИС с МРТ-активностью был первый клинический эпизод (КИС), который привел к развитию РС. Лица с МРТ-активностью чаще переходили в достоверный РС, чем больные без МРТ-активности ($p < 0{,}001$). Множественная логистическая регрессия подтвердила повышенный риск развития первого клинического эпизода в группе пациентов с последующей МРТ-активностью (табл. 3).

Характеристики первого клинического эпизода у пациентов с РИС были следующими: монофокальный тип – 13 (76 %) случаев, мультифокальный – 4 (24 %); стволовой синдром – 6 человек, чувствительные нарушения – 4, спинальный синдром – 3, оптический неврит – 2, двигательные нарушения – 2; оценка по шкале EDSS – 2,0 [2,0; 2,5] балла; полное восстановление – 11 (65 %) случаев, частичное – 6 (35 %). Статистически значимых различий в исходных качественных радиологических характеристиках между группами с наличием и отсутствием МРТ-активности (табл. 4) с конверсией не обнаружено.

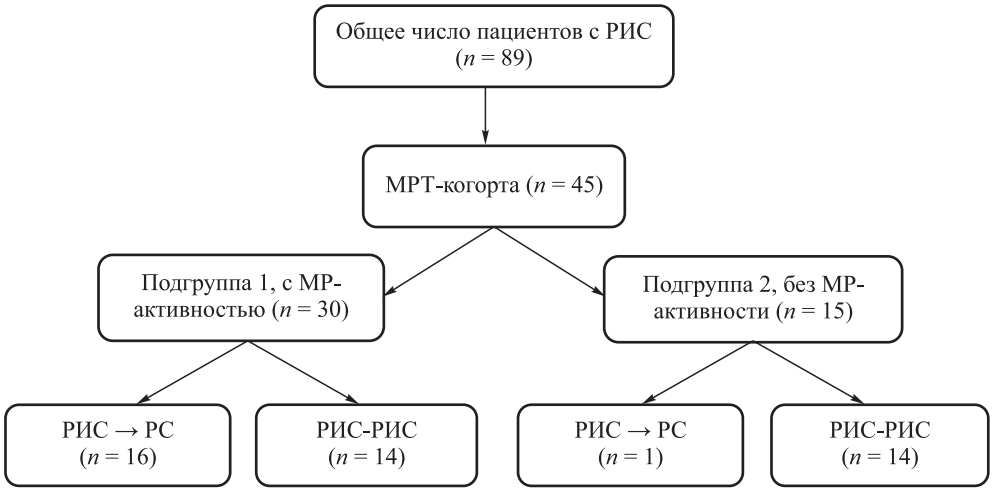
У 47,1 % пациентов с конверсией в достоверный РС зарегистрировано появление нового очага инфратенториальной локализации, по сравнению с 15,4 % пациентов без конверсии, различие не достигло статистической значимости, вероятнее всего, в связи с небольшой выборкой ($p = 0{,}070$). У 29,4 % пациентов с клинической конверсией зарегистрированы новые спинальные очаги на последующих МРТ, в то время как у пациентов без конверсии – всего у 7,7 % ($p = 0{,}194$); показано, что наличие очагов в спинном мозге является предиктором будущей активности. Два новых очага и более на Т2-ВИ, новые кортикальные/юкстакортикальные и перивентрикулярные очаги одинаково часто появлялись у больных с конверсией и без конверсии в достоверный РС (соответственно 76,5 и 53,8 %, $p = 0{,}255$; 35,3 и 38,5 %, $p = 0{,}999$; 35,3 и 30,8 %, $p = 0{,}999$).

Таблица 1. *Причины проведения МРТ*

Table 1. *Reasons for MRI*

Причина для МРТ, *n* (%)	Значение
Головная боль неспецифическая	15 (33)
Мигрень	5 (11)
Боль различной локализации	4 (9)
Травма	3 (6,7)
Эндокринологические причины	3 (6,7)
Кратковременное онемение	2 (4,4)
Утомляемость	2 (4,4)
Обморок	2 (4,4)
Тревога /паническая атака	2 (4,4)
Хронический стресс	1 (2,2)
Другие причины	6 (13,3)

Таким образом, наше пилотное исследование позволяет выделить ключевой прогностической фактор риска для клинической конверсии в РС – наличие спинальных очагов на исходной МРТ, что на сегодняшний день уже заложено в самые последние критерии РС [16]. Появление новых инфратенториальных поражений, в том числе в



Группы исследования
Study groups

Таблица 2. *Сравнение демографических и клинических характеристик групп с наличием и отсутствием МРТ-активности*

Table 2. *Comparison of demographic and clinical characteristics of groups with and without MRI activity*

Показатель	Есть МРТ-активность	Нет МРТ-активности	*p*
Количество пациентов	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)	
Возраст на момент первой МРТ, лет	28,3 [20,8; 32,0]	29,9 [23,7; 41,6]	0,20
Время до первого клинического эпизода, лет	1,7 [1,0; 3,3]	7,25	
Пол: количество мужчин количество женщин	 11 19	 1 14	0,1120
Развитие первого клинического эпизода, лет	16	1	0,0016

спинном мозге, необходимо рассматривать как наиболее значимый радиологический индикатор клинической конверсии в РС.

Следует учитывать следующие ограничивающие факторы данного исследования: небольшой размер выборки, ретроспективный дизайн, отсутствие стандартизированного протокола МРТ и трудности оценки динамики МРТ-изображений, полученных на разных МРТ-аппаратах. Однако ограничения по МРТ отражают реальную клиническую практику, и полученные нами результаты применимы для практического здравоохранения. Кроме этого следует оценить и другие доступные в настоящее время факторы, в том числе наличие олигоклональных антител в спинно-мозговой жидкости. Однако, поскольку люмбальная пункция для ее забора считается относительно инвазивной процедурой, от проведения которой человек, не испытывающий никаких симптомов, нередко отказывается. Предыдущие исследования продемонстрировали возможность обнаружения олигоклональных антител в слезной жидкости, в том числе у пациентов с РИС [17].

Согласно новой редакции критериев Мак-Дональда [16], бессимптомные пациенты, у которых наблюдается как минимум один очаг в двух из пяти ключевых областей ЦНС, а также дополнительные маркеры, полученные в результате анализа спинно-мозговой жидкости (олигоклональные антитела или повышение индекса каппа-цепей), неконвенциональной МРТ (симптом центральной вены, очаг с парамагнитным ободком) или признаков активности при последующем МРТ-наблюдении, должны расцениваться как субклинический РС. Мы применили обновленные критерии Мак-Дональда [16] на исследуемой группе пациентов: у 84 % (38 из 45) выявлено полное соответствие, т. е. диагноз из категории «РИС» переходит в сторону «достоверного РС», при этом клиническая манифестация выявлена только у 17 из 38 (45 %) пациентов с РС по критериям 2024 г. А среди бессимптомных больных (n = 28) соответствие новым критериям РС подтверждено у 71 % (20 пациентов).

Хотя некоторые исследования показали, что у ряда пациентов развивается достоверный РС (КИС или РРС), у многих конверсия не наблюдается в течение многих лет наблюдения. Следовательно, лечение всех больных с РИС означало бы лечение значительного числа людей, у которых заболевание может никогда не развиться, что неоправданно подвергало бы их расходам, неудобствам и рискам, связанным с препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) [18].

Таблица 3. *Множественная логистическая регрессия для оценки риска конверсии РИС в РС*

Table 3. *Multiple logistic regression to estimate the risk of conversion RIS to MS*

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	*Z*	*p*	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал
Константа	1,31	2,01	–	–	–	–
Возраст	–0,14	0,07	–2,01	0,04	0,87	0,76–0,996
Активность заболевания	2,77	1,20	2,31	0,02	16,01	1,52–168,17

Таблица 4. *Сравнение исходных радиологических качественных характеристик между группами с наличием и отсутствием МРТ-активности*

Table 4. *Comparison of baseline radiological quality characteristics between groups with and without MR activity*

Характеристики		Есть МРТ-активность	Нет МРТ-активности	*p*
Кортикальные/юкстакортикальные	Есть	19	6	0,134
	Нет	11	9	
Перивентрикулярные	Есть	27	13	0,999
	Нет	3	2	
Инфратенториальные	Есть	17	5	0,137
	Нет	13	10	
Спинальные	Есть	17	2	0,005
	Нет	5	10	

Примечание. Для спинальных характеристик приведены данные по доступным МРТ 34 пациентов: 22 человек с наличием МРТ-активности и 12 больных с отсутствием МРТ-активности.

Поиск новых биомаркеров, в том числе в сыворотке и СМЖ, продолжается. Так, показано, что сочетание высокого уровня нейрофиламентов в сыворотке и положительные олигоклональные полосы иммуноглобулинов G обусловили 5-летний риск развития клинических симптомов 58,3 % (95 % ДИ 45,9–67,9). У пациентов с РИС сочетание молодого возраста с положительным результатом теста на иммуноглобулин М в пробах на олигоклональные полосы приводило к увеличению риска до 81,6 % (95 % ДИ 60,9–91,4) [18].

Длительное время до появления результатов рандомизированных клинических исследований во всем мире господствовала стратегия «бдительного ожидания» в отношении пациентов с РИС [19–22]. Консенсус, опубликованный в 2021 г., сравнил отечественную тактику с европейской. Неврологи в РФ менее активны в наблюдении за пациентами с РИС по сравнению с европейскими: при поражении спинного мозга 77 % неврологов из ЕС и только 54 % неврологов из РФ ($p < 0,05$) начинают терапию, изменяющую течение заболевания; при этом достигнут консенсус относительно отказа от назначения ПИТРС (96 и 89 % соответственно) [21].

Исследования ARISE и TERIS [13,14] предоставили убедительные доказательства того, что первый эпизод можно отсрочить с помощью хорошо переносимых ПИТРС. Это поставило под сомнение основное предположение о том, что польза от лечения не оправдывает риски. В настоящее время парадигмы в отношении проактивного назначения ПИТРС для профилактики клинической конверсии РИС меняется, подход к лечению РС смещается в сторону более раннего вмешательства. Наиболее распространенной к настоящему времени является модель совместного принятия решений, в рамках которой неврологи подробно информируют пациентов об их индивидуальном профиле риска, потенциальных преимуществах лечения и связанных с ним неопределенностях и рисках. Это позволяет больному сделать осознанный выбор, соответствующий его личным ценностям и толерантности к риску [23, 24].

Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования биомаркеров с целью прогнозирования индивидуального риска конверсии, а также изучения наиболее безопасных методов лечения, подходящих для бессимптомных групп пациентов. Главный аргумент заключается в том, что нейровоспалительные и нейродегенеративные процессы при РС активны в эту предсимптомную фазу, что делает ее потенциальным терапевтическим окном для предотвращения необратимых повреждений. Цель применения ПИТРС на стадии РИС состоит в подавлении воспалительной активности до того как она приведет к клиническим обострениям или выраженной инвалидизации. Это основано на концепции «время – мозг», поскольку при РС повреждения часто необратимы после их возникновения [23].

Однако, поскольку некоторые пациенты с РИС остаются бессимптомными, крайне важно определить подходящих кандидатов, чтобы сбалансировать пользу лечения с потенциальными рисками. Рекомендуется рассматривать каждый случай РИС с командой экспертов РС для мониторинга и принятия решения о старте терапии [24]. Согласно предложению Консорциума по РИС, пациентам, получающим лечение ПИТРС на доклинической стадии, рекомендуется вести наблюдение, как и при раннем активном РС, ежегодно проводя клинические и МРТ-обследования [24, 25]. Обновленные критерии Мак-Дональда 2024 г. классифицируют пациентов с РИС с дополнительными признаками, такими как олигоклональные антитела в спинно-мозговой жидкости, признаки активности при динамическом МРТ-на-

блюдении и дополнительные МРТ-биомаркеры, как имеющих доклиническую стадию РС.

Заключение

Подтверждены ключевые прогностические факторы риска для клинической конверсии РИС в РС – наличие спинальных очагов на исходной МРТ и появление новых очагов при последующем сканировании. В исследованной когорте в соответствии с обновленными диагностическими критериями (2024 г.) у 71 % пациентов без симптомов РС (РИС) подтвержден диагноз РС на доклинической стадии, что должно побудить к немедленному обсуждению вопроса о начале терапии, изменяющей течение заболевания.

Список литературы / References

1. Okuda D.T., Mowry E.M., Beheshtian A., Waubant E., Baranzini S.E., Goodin D.S., Hauser S.L., Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009;72(9):800–805. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a

2. Okuda D.T., Siva A., Kantarci O., Inglese M., Katz I., Tutuncu M., Keegan B.M., Donlon S., Hua L.H., Vidal-Jordana A., Montalban X., Rovira A., Tintoré M., Amato M.P., Brochet B., de Seze J., Brassat D., Vermersch P., de Stefano N., Sormani M.P., Pelletier D., Lebrun C.; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509

3. Lebrun-Frenay C., Kantarci O., Siva A., Sormani M.P., Pelletier D., Okuda D.T.; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann. Neurol.* 2020;88(2):407–417. doi: 10.1002/ana.25799

4. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

5. Hosseiny M., Newsome S.D., Yousem D.M. Radiologically isolated syndrome: A review for neuroradiologists. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020;41(9):1542–1549. doi: 10.3174/ajnr.A6649

6. Lebrun-Frénay C., Okuda D.T., Siva A., Landes-Chateau C., Azevedo C.J., Mondot L., Carra-Dallière C., Zephir H., Louapre C., Durand-Dubief F., Le Page E., Bensa C., Ruet A., Ciron J., Laplaud D.A., Casez O., Mathey G., de Seze J., Zeydan B., Makhani N., Tutuncu M., Levraut M., Cohen M., Thouvenot E., Pelletier D., Kantarci O.H. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain.* 2023;146(8):3431–3443. doi: 10.1093/brain/awad073

7. Alshamrani F., Alnajashi H., Freedman M. Radiologically isolated syndrome: watchful waiting vs. active treatment. *Expert Rev. Neurother.* 2017;17(5):441–447. doi: 10.1080/14737175.2017.1259568

8. Rival M., Galoppin M., Thouvenot E. Biological markers in early multiple sclerosis: the paved way for radiologically isolated syndrome. *Front. Immunol.* 2022;13:866092. doi: 10.3389/fimmu.2022.866092

9. Кабаева А.Р., Бойко А.Н., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. Радиологически изолированный синдром: прогноз и предикторы трансформации в рассеянный склероз. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2020;120(7, вып. 2):7–12. doi: 10.17116/jnevro20201200727

Kabaeva A.R., Boyko A.N., Kulakova O.G., Favorova O.O. Radiologically isolated syndrome: prognosis and predictors of conversion to multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(7, Issue 2):7–12. [In Russian] doi: 10.17116/jnevro20201200727

10. Kantarci O.H., Lebrun C., Siva A., Keegan M.B., Azevedo C.J., Inglese M., Tintoré M., Newton B.D., Durand-Dubief F., Amato M.P., de Stefano N., Sormani M.P., Pelletier D., Okuda D.T. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann. Neurol.* 2016;79(2):288–294. doi: 10.1002/ana.24564

11. Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В. Радиологически изолированный синдром – возможная доклиническая стадия первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2018;118(82):35–39.

Popova E.V., Bryukhov V.V., Boĭko A.N., Krotenkova M.V. Radiologically isolated syndrome as a possible preclinical stage of primary-progressive multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(82):35–39. [In Russian].

12. Попова Е.В., Киселев И.С., Бойко А.Н., Сиверцева С.А., Малкова Н.А., Коробко Д.С., Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Караева А.В., Турова Е.Л., Спирина Н.Н., Волкова Л.И., Баулина Н.М., Башинская В.В., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. Полиморфные варианты генов иммунного ответа как факторы риска развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2017;117(2):14–21. doi: 10.17116/jnevro20171172214-21

Popova E.V., Kiselev I.S., Boyko A.N., Syvertseva S.A., Malkova N.A., Korobko D.S., Spirin N.N., Kasatkin D.S., Karaeva A.V., Turova E.L., Spirina N.N., Volkova L.I., Baulina N.M., Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Favorova O.O. Polymorphic variants of the immune response genes as risk factors for primary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.*2017;117(2):14–21. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20171172214-21

13. Okuda D., Lebrun-Frenay C., Siva A., Hotermans C., Von Hehn C., Remington G., Newton B., Frohman T., Frohman E., Kantarci O., Pelletier D. Multi-center, randomized, double-blinded assessment of dimethyl fumarate in extending the time to a first attack in radiologically isolated syndrome (RIS) (ARISE Trial) (P7.207). *Neurology.* 2015;84(14, Suppl.):P7.207. doi: 10.1212/WNL.84.14_supplement.P7.207

14. Lebrun-Frénay C., Siva A., Sormani M.P., Landes-Chateau C., Mondot L., Bovis F., Vermersch P., Papeix C., Thouvenot E., Labauge P., Durand-Dubief F., Efendi H., Le Page E., Terzi M., Derache N., Bourre B., Hoepner R., Karabudak R., De Seze J., Ciron J., Clavelou P., Wiertlewski S., Turan O.F., Yucear N., Cohen M., Azevedo C., Kantarci O.H., Okuda D.T., Pelletier D.; TERIS Study Group. Teriflunomide and time to clinical multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: The TERIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(10):1080–1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2815

15. Longbrake E.E., Hua L.H., Mowry E.M., Gauthier S.A., Alvarez E., Cross A.H., Pei J., Priest J., Raposo C., Hafler D.A., Winger R.C. The CELLO trial: Protocol of a planned phase 4 study to assess the efficacy of ocrelizumab in patients with radiologically isolated syndrome. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2022;68:104143. doi: 10.1016/j.msard.2022.104143

16. Montalban X., Lebrun-Frénay C., Oh J., Arrambide G., Moccia M., Amato M.P., Amezcua L., Banwell B., Bar-Or A., Barkhof F. … Thompson A.J. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2025;24(10):850–865. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4

17. Lebrun C., Forzy G., Collongues N., Cohen M., de Seze J., Hautecoeur P.; Club francophone de la SEP and RISConsortium. Tear analysis as a tool to detect oligoclonal bands in radiologically isolated syndrome. *Rev. Neurol. (Paris).* 2015;171(4):390–393. doi: 10.1016/j.neurol.2014.11.007

18. Fissolo N., Schaedelin S., Villar L.M., Lünemann J.D., Correale J., Rejdak K., Schwab N., Vilaseca A., Held F., García-Merino A., Bittner S., Trojano M., Furlan R., Tumani H., Pérez-Miralles F., Rosenstein I., Galimberti D., Álvarez-Bravo G., Thouvenot E., Llufriu S., Khoury S.J., Hoepner R., Martínez-Yélamos S., Hegen H., Drulovic J., Téllez-Lara N., Khalil M., Oechtering J., Pérez-Sempere Á., Rodríguez-Antigüedad A., Enrique-Martínez J., Strijbis E., Killestein J., Eichau S., Colombo E., Schaller-Nagengast J., Midaglia L., Sánchez-López A.J., Monreal E., Chan A., Paul F., Rovira À., Tintoré M., Lycke J., Zipp F., Hemmer B., Kuhle J., Montalban X., Comabella M.; RIS Study Group. Prognostic factors for multiple sclerosis symptoms in radiologically isolated syndrome. *JAMA Neurol.* 2025;82(7):722–733. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.1481

19. Spain R., Bourdette D. The radiologically isolated syndrome: look (again) before you treat. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011;11(5):498–506. doi: 10.1007/s11910-011-0213-z

20. Tornatore C., Phillips J.T., Khan O., Miller A.E., Hughes M. Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS: Evolution of treatment practices. *Neurol. Clin. Pract.* 2016;6(4):329–338. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000254

21. Boyko A., Fernández O., Alifirova V., Babicheva N., Bakhtiyarova K., Volkov A., Glavinskaya N., Goncharova Z., Greshnova I., Smagina I., Lashch N., Inzhinova A., Karnaukh V., Lukashevich I., Malkova N., Poverennova I., Sivertseva S., Sinitsina L., Khoroshilova N., Sherman M., Shchur S., Yampolskaya-Gosteva I., Melnikov M., Lozovskaya I. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Russian Federation in comparison to European data. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;55:103201. doi: 10.1016/j.msard.2021.103201

22. Gout O. Should we treat patients with radiologically isolated syndrome (RIS)? No. *Rev. Neurol. (Paris).* 2018;174(10):693–695. doi: 10.1016/j.neurol.2018.05.002

23. Zeydan B., Azevedo C.J., Makhani N., Cohen M., Tutuncu M., Thouvenot E., Siva A., Okuda D.T., Kantarci O.H., Lebrun-Frenay C. Early disease-modifying treatments for presymptomatic multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2024;38(12):973–983. doi: 10.1007/s40263-024-01117-9

24. Lebrun-Frenay C., Kantarci O., Siva A., Azevedo C.J., Makhani N., Pelletier D., Okuda D.T. Radiologically isolated syndrome. *Lancet Neurol.* 2023;22(11):1075–1086. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00281-8

25. Lebrun-Frenay C., Cohen M., Okuda D.T. Presymptomatic multiple sclerosis: Insights from the Radiologically Isolated Syndrome. *Rev. Neurol. (Paris).* 2025;S0035-3787(25)00574-0. doi: 10.1016/j.neurol.2025.06.013

Сведения об авторах:

Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Архипов Иван Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Прокаева Анна Ивановна, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Василькив Любовь Михайловна, к.м.н., ORCID ID: 0000-0003-1838-8130, e-mail: vasilkiv@tomo.nsc.ru
Малкова Надежда Алексеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Denis S. Korobko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Ivan E. Arkhipov, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Anna I. Prokaeva, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Lyubov M. Vasilkiv, candidate of medical sciences, ORCID: 0000–0003–1838–8130, vasilkiv@tomo.nsc.ru
Nadezhda A. Malkova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 29.09.2025
После доработки 11.12.2025
Принята к публикации 05.01.2026

Received 29.09.2025
Revision received 11.12.2025
Accepted 05.01.2026

УДК 616.8-005 DOI: 10.18699/SSMJ20260108
Оригинальное исследование / Research article

Особенности атрофических процессов головного мозга при возраст-зависимых заболеваниях с когнитивными расстройствами – болезни Альцгеймера и церебральной микроангиопатии

Е.И. Кремнева, К.В. Шамтиева, В.В. Трубицына, З.Ш. Гаджиева, М.Р. Забитова, Ю.И. Ахметшина, А.В. Волик, А.Г. Степененко, М.В. Кротенкова, Л.А. Добрынина

Российский центр неврологии и нейронаук
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

Резюме

Возраст-зависимые заболевания нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера (БА) и церебральная микроангиопатия (ЦМА), характеризуются атрофией головного мозга. Использование современных методов нейровизуализации дает возможность перейти от качественных подходов в оценке степени атрофии к количественным. Данные об особенностях церебральной атрофии при сосудистой патологии головного мозга по сравнению с нейродегенеративными заболеваниями ограничены. Цель исследования – уточнить различия региональной атрофии при БА и ЦМА и чувствительность различных методов ее оценки. **Материал и методы.** В исследование включены 45 пациентов с ЦМА (48,9 % женщин, 51,1 % мужчин, возраст 64,6 ± 5,7 года, среднее ± стандартное отклонение), 26 больных БА (61,5 % женщин, 38,5 % мужчин, возраст 66,1 ± 7,9 года), 19 здоровых добровольцев (68,4 % женщин, 31,6 % мужчин, возраст 63,2 ± 4,5 года). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. МРТ-сканирование проводилось на томографе Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG, ФРГ, 3 Тл). Качественная оценка атрофии теменных долей выполнялась по шкале Коэдам, лобных и затылочных долей – по шкале общей атрофии коры (global cortical atrophy, GCA), гиппокампов – по шкале медиальной височной атрофии (medial temporal atrophy, MTA). Для всех участников исследования рассчитывались вентрикулокраниальные коэффициенты для оценки внутренних ликворных пространств, волюмометрические показатели (объем серого и белого вещества, гиперинтенсивность белого вещества, ликвора, общий интракраниальный объем), а также толщина отдельных участков коры полушарий большого мозга методом поверхностной морфометрии. **Результаты.** Выявлены статистически значимые различия в паттерне атрофии: при БА отмечалось снижение объема всего мозга с преимущественным регионарным уменьшением объема и толщины коры в височных, теменных долях, тогда как при ЦМА в большей степени атрофия затрагивала передние отделы лобных долей. Минимальная толщина коры при ЦМА наблюдалась в поясных извилинах. **Заключение.** Применение волюметрических и морфометрических методов анализа МРТ-изображений позволило выявить различия в региональной атрофии при БА и ЦМА с выделением характерных паттернов, позволяющих предполагать различия в механизмах развития и прогрессирования заболеваний. Использование разных методов оценки атрофии может иметь значение в выделении смешанных форм заболевания.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, болезнь мелких сосудов, болезнь Альцгеймера, церебральная атрофия, волюмометрия, морфометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00183-П.

Автор для переписки. Кремнева Е.И., kremneva@neurology.ru

Для цитирования. Кремнева Е.И., Шамтиева К.В., Трубицына В.В., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Ахметшина Ю.И., Волик А.В., Степененко А.Г., Кротенкова М.В., Добрынина Л.А. Особенности атрофических процессов головного мозга при возраст-зависимых заболеваниях с когнитивными расстройствами: болезни Альцгеймера и церебральной микроангиопатии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):92–106. doi: 10.18699/SSMJ20260108

Features of cerebral atrophy in age-related pathology with cognitive impairment – Alzheimer's disease and cerebral small vessel disease

E.I. Kremneva, K.V. Shamtieva, V.V. Trubitsyna, Z.Sh. Gadzhieva, M.R. Zabitova, Yu.I. Akhmetshina, A.V. Volik, A.G. Stepenenko, M.V. Krotenkova, L.A. Dobrynina

Russian Center of Neurology and Neurosciences
125367, Moscow, Volokolamskoye hwy., 80

Abstract

Age-related diseases of the nervous system, such as Alzheimer's disease (AD) and cerebral small vessel disease (cSVD), are characterized by cerebral atrophy. The use of modern neuroimaging techniques determines the possibility of moving from qualitative approaches to atrophy assessment to quantitative ones. Data on the characteristics of cerebral atrophy in vascular pathology of the brain compared to neurodegenerative diseases are limited. The aim of the research is to clarify the differences in regional atrophy in AD and cSVD and the sensitivity of various approaches to its assessment. **Material and methods.** The study included 45 patients with cSVD (48.9 % women, 51.1 % men, age 64.6 ± 5.7 years, mean ± standard deviation), 26 patients with AD (61.5 % women, 38.5 % men, mean age 66.1 ± 7.9 years), 19 healthy volunteers (68.4 % women, 31.6 % men, age 63.2 ± 4.5 years). The groups were comparable by age and gender. MRI scanning was performed on a Siemens Magnetom Prisma tomograph (Siemens AG, FRG, 3 T). Qualitative assessment of parietal lobe atrophy was performed using the Koedam scale, frontal and occipital lobes – using the global cortical atrophy scale (GCA), hippocampi – using the medial temporal atrophy scale (MTA). For all study participants, the following parameters were calculated: ventriculocranial coefficients for assessing internal cerebrospinal fluid spaces, volumetric indices (gray and white matter volume, white matter hyperintensity, cerebrospinal fluid and total intracranial volume), as well as the thickness of individual areas of the cerebral cortex using the surface morphometry method. **Results.** Statistically significant differences in the atrophy pattern were revealed: a decrease in the total intracranial volume was noted in AD with a predominant regional decrease in the volume and thickness of the cortex in the temporal and parietal lobes, whereas in cSVD the atrophy affected the anterior parts of the frontal lobes to a greater extent. The minimum thickness of the cortex in cSVD was obtained in the cingulate gyri. **Conclusions.** The use of volumetric and morphometric methods for the evaluation of MRI images allowed us to identify differences in regional atrophy in AD and cSVD with the detection of special patterns that suggest differences in the mechanisms of development and progression of the studied diseases. The use of various approaches to atrophy assessment may be important in identifying mixed forms of the pathology.

Key words: cerebral microangiopathy, cerebral small vessel disease, Alzheimer's disease, cerebral atrophy, volumetry, morphometry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-00183-P.

Correspondence author. Kremneva E.I., e-mail: kremneva@neurology.ru

Citation. Kremneva E.I., Shamtieva K.V., Trubitsyna V.V., Gadzhieva Z.Sh., Zabitova M.R., Akhmetshina Yu.I., Volik A.V., Stepenenko A.G., Krotenkova M.V., Dobrynina L.A. Features of cerebral atrophy in age-related pathology with cognitive impairment – Alzheimer's disease and cerebral small vessel disease. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):92–106. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260108

Введение

Нарастающая распространенность когнитивных расстройств (КР) в старшем и пожилом возрасте является одной из наиболее актуальных проблем современного общества. По данным ВОЗ, число пациентов с деменцией – 57,4 млн человек, насчитываемых в 2019 г., к 2050 г. может вырасти до 152,8 млн, что объясняется старением населения и отсутствием патогенетического лечения [1]. Общим проявлением всех возраст-зависимых заболеваний с КР является атрофия головного мозга – уменьшение объема вещества головного мозга вследствие гибели его клеток и связей между ними. До недавнего времени атрофия головного мозга в основном рассматривалась применительно к диагностике болезни Альцгеймера (БА), являющейся основной причиной КР. В соответствии с критериями Национального института старения США, для вероятной БА, наряду с амнестическим типом КР, необходимо присутствие на МРТ головного мозга преимущественной атрофии височных долей и медиальной теменной коры [2–4]. Продольные исследования показали высокие темпы атрофии головного моз-

га у пациентов с БА по сравнению со здоровыми взрослыми [5–7], а также корреляцию тяжести атрофических изменений и КР [8, 9].

Атрофия при церебральной микроангиопатии (ЦМА), второй по частоте причине КР, предложена в качестве диагностического МРТ-признака только в 2013 г. [10]. Ее включение в диагностические критерии ЦМА (STRIVE, 2013) было связано с признанием ЦМА главным модифицируемым фактором риска БА и поставленной задачей уточнения вклада ЦМА в развитие нейродегенеративной патологии при смешанных формах заболеваний [10, 11]. По данным морфологических исследований последних 10 лет, смешанные (ЦМА и БА) формы КР являются наиболее частой причиной КР в популяции, что значительно расходится с представлениями о структуре КР по данным клинических и эпидемиологических исследований [12, 13]. Критерии прижизненной диагностики смешанных форм патологии – на уровне как КР, так и МРТ-признаков – отсутствуют. В то же время возможность потенциального воздействия на сосудистую патологию обосновывает разработку подходов к их верификации и возрастающую важность количественной оценки общей и региональной атрофии головного мозга при БА и ЦМА с выделением характерных паттернов и отличий, которые в дальнейшем могут быть использованы для описания смешанных форм КР.

Цель исследования – выявить характерные различия в паттернах региональной атрофии головного мозга между БА и ЦМА и определить наиболее чувствительные методы количественной МРТ-оценки для их диагностики.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук и одобрено его Локальным этическим комитетом (протокол №10-3/20 от 27.11.2020). Все участники исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Общая характеристика обследуемых

В исследование вошли следующие группы участников:

Спорадическая ЦМА (возраст-зависимая ЦМА, ассоциированная с сосудистыми факторами риска) – 45 пациентов. Критерии включения: возраст от 46 до 75 лет; соответствие критериям STRIVE по данным МРТ [10, 14], включая гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) стадии Fazekas 2–3 [15]; умеренные КР или деменция, не затрудняющие проведение исследования; подписанное информированное согласие. Критерии невключения: наличие других изменений при МРТ, кроме соответствующих ЦМА; атеросклеротические стенозы экстра- или интракраниальных артерий > 50 %; мерцательная аритмия, кардиальная патология со снижением фракции выброса < 50 %, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) и/или другая тяжелая соматическая патология; противопоказания для проведения МРТ-исследования.

Вероятная БА – 26 пациентов. Критерии включения: возраст от 46 до 75 лет; умеренные КР или деменция амнестического типа с наличием одного или нескольких признаков по критериям Национального института по проблемам старения США [2–4]; различная степень атрофии коры медиальных отделов височных/теменных долей, непропорциональное уменьшение объема гиппокампов на МРТ; наличие изменений тау-белка и β-амилоида по результатам люмбальной пункции [16]; наличие ГИБВ не более 2-й стадии по Fazekas; подписанное информированное согласие. Критерии невключения: наличие изменений на МРТ, кроме обозначенных в критериях включения; противопоказания для проведения МРТ-исследования.

Критерии исключения для обеих групп пациентов: повреждение МРТ-данных, наличие некорректируемых артефактов.

Группа контроля – 19 здоровых добровольцев без нейровизуализационных признаков сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга, сопоставимые по возрасту и полу, подписавшие согласие на проведение исследования и обработку персональных данных.

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб и анамнеза, оценку сосудистых факторов риска, проведение общего и неврологического осмотра, оценку когнитивного статуса. Для оценки когнитивного статуса использовались тесты на разные когнитивные домены: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [17]; оценка независимости в повседневной жизни (DSM-5) [18]; исследование памяти – тест «10 слов», отсроченное воспроизведение [19]; исследование управляющих функций мозга (УФМ) и их компонентов: переключаемость – Trail Making Test A, B и B-A (TMT A, B, TMT B-A) [20]; ингибирование – тест Струпа, интерференция [21]; продуктивность – тест беглости речи (количество слов за 60 с) [19].

В соответствии с результатами MoCA и оценки независимости в повседневной жизни пациенты с ЦМА и БА были разделены по тяжести КР

на деменцию (МоСА < 26 баллов, утрата независимости в повседневной жизни) и умеренные когнитивные расстройства (УКР, МоСА < 26 баллов, сохранена независимость в повседневной жизни). На основании тестов на УФМ и память были выделены типы КР: преимущественно дизрегуляторный (выраженное нарушение УФМ по любому из использованных тестов, умеренное – остальных функций), преимущественно амнестический тип (выраженное нарушения памяти, умеренное – остальных функций), смешанный (равная степень нарушения памяти и УФМ) как это было описано в предыдущих исследованиях [22].

Ограничением исследования является его кросс-секционный дизайн, учитывающий тяжесть заболевания по клиническим данным и макроструктурным нейровизуализационным признакам, без учета длительности заболевания.

МРТ-сканирование проводилось на томографе Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG, ФРГ, 3 Тл, 64-канальная головная катушка). Протокол сканирования включал в себя 3D T1 градиентное эхо (T1 MP2RAGE) в сагиттальной плоскости, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (параметры режима: продолжительность 8 мин 22 с, TR 5000 мс, TE 2,74 мс, толщина среза 1 мм, матрица 256×240 пикселей, поле обзора 256×240 мм); T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в аксиальной плоскости (параметры режима: продолжительность 2 мин 14 с, TR 5500 мс, TE 106 мс, толщина среза 3 мм, матрица 320×320 пикселей, поле обзора 220×220 мм); 3D T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery imaging – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от свободной жидкости) в сагиттальной плоскости, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (параметры режима: продолжительность 3 мин 32 с, TR 5000 мс, TE 398 мс, толщина среза 0,9 мм, матрица 256×256 пикселей, поле обзора 240×240 мм); SWI (susceptibility weighted imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) в аксиальной плоскости (параметры режима: продолжительность 5 мин 37 с, TR 31 мс, TE 20 мс, толщина среза 1,5 мм, матрица 256×235 пикселей, поле обзора 260×235 мм); диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости, с двумя b-факторами – 0 и 1000 с/мм^2 и автоматическим построением ИКД-карты (параметры режима: продолжительность 1 мин 41 с, TR 3700 мс, TE 55 мс, толщина среза 4 мм, матрица 192×192 пикселя, поле обзора 220×220 мм).

Обработка МРТ-данных

Качественный анализ МРТ-признаков ЦМА проводился в соответствии со стандартами STRIVE [10]. Изображения анализировали в общедоступной программе RadiAnt DICOM Viewer, ver. 2021.2 (https://www.radiantviewer.com), клинический опыт нейрорентгенолога – не менее 10 лет. ГИБВ оценивалась в режимах T2 и T2 FLAIR для всего мозга по модифицированной шкале Fazekas [15]. Для остальных признаков – микрокровоизлияний, недавних лакунарных инфарктов, лакун, расширенных периваскулярных пространств [10, 23] – фиксировалось их наличие или отсутствие.

Оценка атрофии и ее косвенного маркера – расширения ликворных пространств – проводилась качественными и количественными методами. Качественная оценка включала в себя анализ T1-изображений с оценкой атрофии теменных долей по шкале Коэдам [24], лобных и затылочных долей – по шкале общей атрофии коры (global cortical atrophy, GCA) [25] (для лобных долей – отдельно для передних и задних их отделов, условной границей являлась линия, соединяющая наиболее латеральные отделы прецентральных борозд обоих полушарий, проходящая на уровне верхних отделов тел боковых желудочков [26]): 0 баллов – нормальный объем, 1 балл – некоторое раскрытие борозд, 2 балла – снижение объема извилин, 3 балла – атрофия извилин по типу «лезвия ножа» или «сосулек» (общий балл для каждой из парных долей, поскольку в нашей выборке изменения были симметричны для обоих полушарий). Оценка атрофии гиппокампов проводилась по шкале медиальной височной атрофии (medial temporal atrophy, MTA) для каждого полушария от 0 до 4 баллов (0 – без отклонений, 1 – слабое расширение хориоидальной щели, 2 – умеренное расширение хориоидальной щели, слабое увеличение височного рога бокового желудочка, 3 – значительное расширение хориоидальной щели и умеренное – височного рога, 4 – значительное расширение данных областей).

Внутренние ликворные пространства (желудочки мозга) оценивались через вычисление вентрикуло-краниальных коэффициентов (ВКК) (рис. 1). Нормальные значения ВКК широко варьируют в зависимости от возраста [27]. ВКК1 (индекс Эванса, передних рогов боковых желудочков) определяется как отношение максимального расстояния между наружными контурами передних отделов передних рогов боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на соответствующем срезе и в норме составляет от 0,25 до 0,31. ВКК2 (бикаудатный индекс, тел боковых

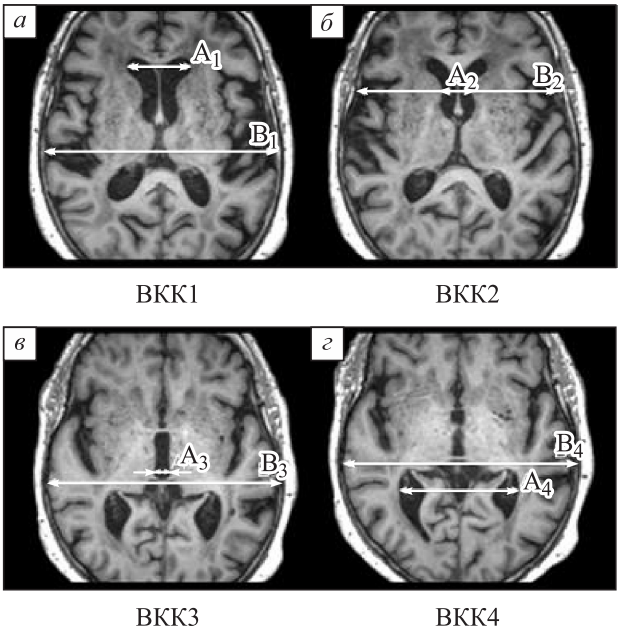


Рис. 1. *Визуальное определение ориентиров для измерения ВКК1 (а), ВКК2 (б), ВКК3 (в) и ВКК4 (г) по МРТ в режиме Т1*

Fig. 1. *Visual determination of landmarks for measuring ventriculo-cranial ratios ВКК1 (а), ВКК2 (б), ВКК3 (в) and ВКК4 (г) using T1-mode of MRI*

желудочков) равен отношению ширины боковых желудочков на уровне их тел к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на этом же срезе; нормальные значения — от 0,18 до 0,26. ВКК3 (индекс третьего желудочка) определяется как отношение ширины третьего желудочка в задней его трети к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на том же срезе и варьирует в пределах от 0,03 до 0,048. Дополнительно рассчитан коэффициент задних рогов боковых желудочков (ВКК4, теменно-затылочное отношение): отношение максимального расстояния между наружными контурами задних рогов боковых желудочков к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа на соответствующем срезе.

Количественная оценка атрофии проводилась на основе автоматизированного анализа режима T1 MP2RAGE в программах SPM12 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) и CAT12 [28] на платформе Matlab (Mathworks, США). Выполнялась сегментация исходных изображений на серое и белое вещество с формированием автоматического отчета, в котором указывались объем серого и белого вещества, ГИБВ, объем ликвора, интракраниальный объем — шаг волюмометрии основных интракраниальных компонентов. Второй этап включал оценку толщины отдельных участков коры полушарий большого мозга методом поверхностной морфометрии (surface-based morphometry, SBM) с построением сетки поверхности полушарий (surface mesh), созданием файлов поверхности головного мозга [29] и последующей их ко-регистрацией с шаблоном FreeSurfer FsAverage template (https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsAverage), а затем сглаживанием изображений с использованием кернела размером 15×15×15 мм для группового анализа с оценкой изменений толщины коры. Кроме того, в процессе получения файлов поверхности полушарий автоматически проводился анализ областей интереса (region of interest, ROI) с вычислением толщины коры отдельных областей полушарий большого мозга по атласу Desikan-Killiany-40 [30].

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS 26.0. Для описательной статистики категориальных и порядковых переменных применялись частота и доля (%), для количественных переменных – среднее со стандартным отклонением (M ± SD) или медиана с межквартильным интервалом (Me [Q1; Q3]). В каждом случае использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивались с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера, количественные показатели – с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для выявления наиболее значимых показателей, позволяющих различать патологии, применялась бинарная логистическая регрессия. Размер эффекта оценивали с использованием коэффициента d Коэна, который составил 0,85 при применении t-критерия Стьюдента для сравнения групп БА и ЦМА по общему объему мозга.

Результаты

Клиническая оценка пациентов

Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1. Значимых различий по полу и возрасту между контрольной группой, пациентами с ЦМА и БА не было. Из классических сосудистых факторов риска АГ чаще встречалась у пациентов с ЦМА, в меньшей степени – у пациентов с БА и в половине случаев у лиц из группы контроля. У пациентов с ЦМА также чаще, чем в контрольной группе и при БА, встречались сахарный диабет 2 типа и ожирение.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с ЦМА, БА и лиц контрольной группы*

Table 1. *General characteristics of patients with cSVD and AD and the control group*

Показатель	ЦМА (n = 45)	БА (n = 26)	Контроль (n = 19)	p
Пол, n (%)				
женский	22 (48,9)	16 (61,5)	13 (68,4)	0,144
мужской	23 (51,1)	10 (38,5)	6 (31,6)	
Возраст, лет	64,6 ± 5,7	66,1 ± 7,9	63,2±4,5	0,254
АГ, n (%):	43 (95,6)	18 (69,2)	8 (42,1)	
1-я степень	2 (4,4)	11 (42,3)	5 (26,3)	<0,001
2-я степень	15 (33,3)	5 (19,2)	3 (15,8)	
3-я степень	26 (57,8)	2 (7,7)	0 (0)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (26,7)	2 (7,7)	0 (0)	0,012
Гиперхолестеринемия, n (%)	20 (44,4)	8 (30,8)	4 (2,1)	0,169
Ожирение, n (%)	19 (42,2)	2 (7,7)	2 (10,5)	0,002
Курение, n (%)	8 (17,8)	6 (23)	5 (26,3)	0,716

Таблица 2. *Характеристика КР у пациентов с ЦМА, БА и лиц контрольной группы*

Table 2. *Characteristics of cognitive impairment in patients with cSVD and AD and the control group*

Показатель	ЦМА (n = 45)	БА (n = 26)	p
Общий когнитивный уровень (МОСА, баллы)	21 [19; 24]	19 [13; 21]	0,020
Память, тест 10 слов, отсроченное воспроизведение (слова)	5 [3; 7]	2 [0; 4]	0,001
Тяжесть КР, n (%):			
УКР	25 (55,6)	14 (53,8)	0,815
деменция	20 (44,4)	12 (46,2)	
Типы КР у пациентов с УКР и деменцией, n (%):			
амнестический	5 (11,1)	25 (96,3)	<0,001
дизрегуляторный	15 (33,3)	0 (0)	
смешанный	25 (55,6)	1 (3,8)	

По частоте гиперхолестеринемии и курения группы не различались.

Между пациентами выявлены различия в когнитивном статусе (табл. 2). Пациенты с БА статистически значимо отличались от пациентов с ЦМА меньшими баллами по шкале МоСА, более выраженным снижением памяти в тесте на отсроченное воспроизведение («10 слов»), при этом значимых различий в соотношении тяжести КР (УКР и деменции) между группами выявлено не было. При БА преимущественным типом КР был амнестический, при ЦМА – более чем в половине случаев смешанный, в трети случаев – дизрегуляторный. Пациенты различались по выраженно-

Таблица 3. *Встречаемость нейровизуализационных признаков STRIVE (2013) у пациентов с ЦМА, БА и лиц контрольной группы*

Table 3. *Prevalence of STRIVE (2013) neuroimaging features in patients with cSVD and AD and the control group*

Показатель	ЦМА (n = 45)	БА (n = 26)	p
ГИБВ, n (%)			
стадия F0	0 (0)	11 (42,3)	
стадия F1	0 (0)	6 (23,1)	<0,001
стадия F2	9 (20)	9 (34,6)	
стадия F3	36 (80)	0 (0)	
Лакуны, n (%)	34 (75,5)	0 (0)	<0,001
Микрокровоизлияния, n (%)	33 (73,3)	3 (11,6)	<0,001
Периваскулярные пространства, n (%)	45 (100)	26 (100)	1,0

сти нейровизуализационных признаков STRIVE (2013) (табл. 3). У лиц с ЦМА ГИБВ соответствовала стадии Fazekas 2–3 (что являлось одним из критериев отбора в группу), в то время как у пациентов с БА почти в половине случаев ГИБВ отсутствовала, а в половине соответствовала стадии Fazekas 1–2. Лакуны выявлялись только у пациентов с ЦМА, а микрокровоизлияния – преимущественно у больных ЦМА и в единичных случаях при БА. Расширенные периваскулярные пространства (более 2–3 мм) определялись у всех пациентов с ЦМА и БА. Ни в одной из групп не определялись острые или недавние лакунарные инфаркты.

Анализ атрофии головного мозга

При оценке корковой атрофии с помощью качественных шкал выявлены статистически значимые различия по части из них (табл. 4; максимальный балл атрофии по каждой из шкал не отмечался ни у кого из обследуемых, поэтому в таблице указание на него отсутствует). Установлены значимые различия в выраженности корковой атрофии для височных, теменных отделов при БА и передних лобных отделов при ЦМА. Различий в степени корковой атрофии задних лобных и затылочных отделов не выявлено.

У пациентов с ЦМА по сравнению с контрольной группой были значимо увеличены индексы тел и задних рогов боковых желудочков, третьего желудочка (p < 0,05, табл. 5). Пациенты с БА отличались от лиц контрольной группы только большими значениями индекса тел боковых желудочков. Значимых различий между пациентами с ЦМА и БА по всем ВКК не выявлено. Сравнение интракраниальных волюмометрических показателей, нормированных на интракраниальный объем для нивелирования межполовых отличий, у больных ЦМА и БА и лиц группы контроля показало значимые различия по всем параметрам (табл. 6). Пациенты с ЦМА и БА значимо отличались от контрольной группы и между собой по общему объему головного мозга и по объему ликвора. Статистически значимо меньшие значения общего объема мозга и ликвора были характерны для БА. Обе группы пациентов отличались от контрольной, но не друг от друга, по объему белого и серого вещества, меньшие значения показателей отмечались при БА.

Оценка толщины коры полушарий большого мозга по группам выявила разнонаправленные межгрупповые различия как при сравнении областей интереса из атласа (ROI), так и при статистическом анализе с использованием программы CAT12, включающей построение объемных изображений мозга. В данном случае усиление теплого спектра указывает на увеличение значимости различий (рис. 2). Пациенты с БА имели значимо меньшие значения толщины коры по сравнению как с группой контроля, так и с больными ЦМА в нижних теменных дольках, парагиппокампах, средних височных извилинах, задних отделах средних лобных извилин, предклинье. В группе ЦМА статистически значимое уменьшение толщины коры по сравнению с другими группами отмечалось в таких областях, как

Таблица 4. *Характеристика корковой атрофии у пациентов с ЦМА и БА*

Table 4. *Characteristics of cortical atrophy according to standardized scales in patients with cSVD and AD*

Показатель		ЦМА (n = 45)	БА (n = 26)	p
Шкала Koedam, n (%)	0 1 2	30 (66,7) 15 (33,3) 0 (0)	6 (23,1) 17 (65,4) 3 (11,54)	<0,001
Шкала MTA справа, n (%)	0 1 2 3	13 (28,9) 26 (57,8) 6 (13,3) 0 (0)	0 (0) 15 (57,7) 8 (30,8) 3 (11,5)	0,001
Шкала MTA слева, n (%)	0 1 2 3	15 (33,3) 23 (51,1) 6 (13,3) 1 (2,3)	1 (3,8) 13 (50) 8 (30,8) 4 (15,4)	0,003
GCA для передних отделов лобных долей, n (%)	0 1 2	8 (17,8) 26 (57,8) 11 (24,4)	9 (34,6) 16 (61,5) 1 (3,9)	0,041
GCA для задних отделов лобных долей, n (%)	0 1 2	10 (22,3) 29 (64,4) 6 (13,3)	5 (19,2) 18 (69,3) 3 (11,5)	0,935
GCA для затылочных долей, n (%)	0 1 2	31 (68,9) 13 (28,9) 1 (2,2)	16 (61,5) 10 (38,5) 0 (0)	0,746

Таблица 5. *Сопоставительный анализ интракраниальных индексов у пациентов с ЦМА, БА и лиц контрольной группы*

Table 5. *Comparative analysis of intracranial indices of patients with cSVD and AD and the control group*

Показатель	ЦМА (1) (n = 45)	БА (2) (n = 26)	Контроль (0) (n = 19)	p	p*
ВКК1	0,27 [0,25; 0,29]	0,27 [0,24; 0,29]	0,24 [0,23; 0,27]	0,257	
ВКК2	0,17 [0,15;0,18]	0,16 [0,14; 0,17]	0,12 [0,09; 0,13]	<0,001	$p_{0\text{-}1}$ <0,001 $p_{0\text{-}2}$=0,006
ВКК3	0,06 [0,05;0,07]	0,06 [0,04; 0,06]	0,05 [0,03; 0,06]	0,018	$p_{0\text{-}1}$=0,020
ВКК4	0,52 [0,51;0,57]	0,51 [0,49; 0,54]	0,48 [0,42; 0,49]	0,001	$p_{0\text{-}1}$=0,001

Примечание. *p** – апостериорный анализ.

клин, парацентральные дольки, прецентральные извилины, островок справа. По сравнению с группой контроля у больных ЦМА была меньше толщина коры поясных и постцентральных извилин, островка слева; как при БА, так и при ЦМА уменьшена толщина верхних височных, надкраевых, нижних и верхних лобных извилин.

В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии (p < 0,001) наибольшей предсказательной способностью в отношении диф-

Таблица 6. *Сопоставительный анализ волюмометрических показателей у пациентов с ЦМА, БА и лиц контрольной группы*

Table 6. *Comparative analysis of volumetric parameters of patients with cSVD and AD and the control group*

Показатель	ЦМА (1) (n = 45)	БА (2) (n = 26)	Контроль (0) (n = 19)	p	p*
Объем мозга/ИКО	0,73 [0,71; 0,75]	0,70 [0,69; 0,72]	0,79 [0,77; 0,81]	<0,001	$p_{0\text{-}1,2}$<0,001 $p_{1\text{-}2}$=0,014
Белое вещество/ ИКО	0,32 [0,31; 0,34]	0,30 [0,29; 0,33]	0,35 [0,33; 0,38]	<0,001	$p_{0\text{-}2}$<0,001 $p_{0\text{-}1}$=0,005
Серое вещество/ ИКО	0,40 [0,40; 0,42]	0,39 [0,38; 0,41]	0,43 [0,42; 0,45]	<0,001	$p_{0\text{-}2}$<0,001 $p_{0\text{-}1}$=0,001
Ликвор/ИКО	0,27 [0,25; 0,29]	0,29 [0,28; 0,31]	0,21 [0,19; 0,23]	<0,001	$p_{0\text{-}1,2}$<0,001 $p_{1\text{-}2}$=0,012
Общая ГИБВ, см^3	41,87 [20,93; 67,24]	3,78 [1,83; 5,87]		<0,001	

Примечание. ИКО – интракраниальный объем, p* – апостериорный анализ.

ференцирования ЦМА и БА обладала толщина коры: правой парагиппокампальной извилины (p = 0,023), правой постцентральной извилины (p = 0,002), правой средней височной извилины (p = 0,002), правого островка (p = 0,007).

Обсуждение

В данном исследовании мы сопоставили различные морфометрические показатели головного мозга при двух заболеваниях, наиболее часто приводящих к КР у лиц старшего и пожилого возраста и сопровождающихся атрофией коры полушарий большого мозга, – БА и ЦМА. Показано, что паттерны атрофии имеют статистически значимые различия: при БА отмечались меньшие значения объема всего мозга с региональным преимущественным снижением объема и толщины коры в височных и теменных долях, тогда как при ЦМА в большей степени атрофия затрагивала передние отделы лобных долей.

Наша выборка пациентов не различалась по возрасту и по тяжести КР, что позволило исключить влияние возможных естественных возрастных изменений, однако тип КР соответствовал региональному распределению атрофии: при ЦМА преобладал смешанный тип КР (55,6 %) с нарушением управляющих функций мозга как следствие разобщения передних лобных отделов и премоторной коры с другими отделами [22], характерный для БА преимущественно амнестический тип (96,3 %) – как результат вовлечения лимбической системы и теменной коры. При этом если для БА паттерны атрофии известны давно и

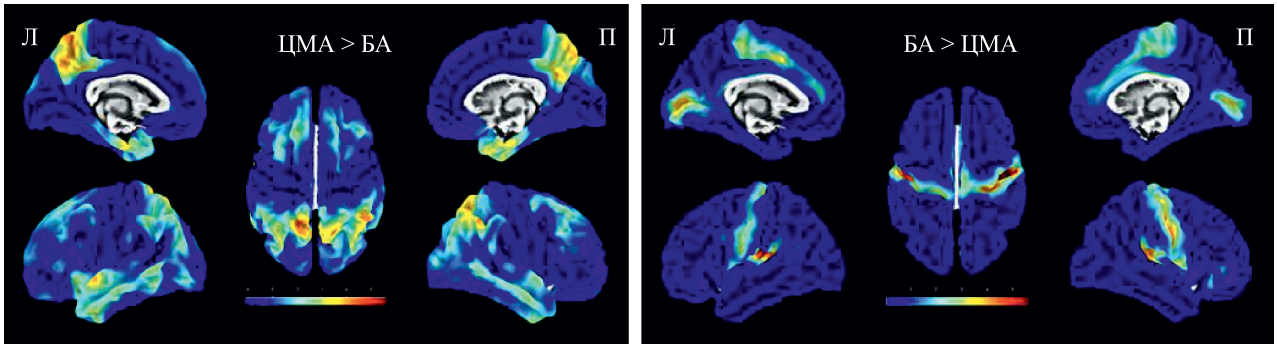


Рис. 2*. Отличия пациентов с ЦМА и БА по толщине коры полушарий большого мозга*

Fig. 2. *Differences between cSVD and AD patients in the cerebral cortex thickness*

входят в критерии постановки диагноза [2–4], то для ЦМА атрофия была выделена в отдельный признак относительно недавно [10], и ее региональные особенности являются предметом изучения. Также следует отметить, что при схожей тяжести КР пациентов обеих групп изменения вещества головного мозга у них отличались. При ЦМА УКР и деменция сопровождались развитием ГИБВ стадий Fazekas 2–3, наличием лакун и микрокровоизлияний в большом числе случаев, в отличие от БА, где подобные находки были минимальны (микрокровоизлияния, ГИБВ Fazekas 1) или отсутствовали вовсе (лакуны). При этом основной сосудистый фактор риска поражения головного мозга, АГ, с высокой частотой встречалась при обеих нозологиях, но с преобладанием при ЦМА АГ 3-й степени. Указанные различия между ЦМА и БА отражают преимущественный механизм развития каждого из заболеваний [16, 31].

Уменьшение объема и толщины коры при БА является первичным и основным морфологическим признаком вследствие патологических скоплений тау-белка, являющихся основной причиной гибели нейронов: внутри нейронов гиперфосфорилированные тау-белки образуют нейрофибриллярные клубки, которые смещают органеллы и нарушают везикулярный транспорт, приводя к гибели нейронов и, как следствие, к атрофии мозга [32]. В рамках ЦМА атрофия является вторичной, а КР обусловлены разобщением белого и серого вещества за счет структурного повреждения, а именно гибели нейронов, разрежения и уменьшения объема белого вещества в условиях артериолосклероза, венозного коллагеноза и вторичных дегенеративных изменений [33, 34]. Также не исключается возможность первичного повреждения коры при формировании микроинфарктов, что приводит к демиелинизации и дегенерации аксонов [35]. Указанные патофизиологические пути развития каждого из заболеваний, как показано в наших расчетах, приводят к некоторым различиям в расширении внутренних ликворных пространств. Здесь следует также отметить не только вероятное их викарное расширение вследствие структурной патологии, но и широко обсуждаемое в последние годы нарушение работы глимфатической системы для БА [36, 37] и ликвороциркуляции при ЦМА с гидродинамической перестройкой ликворных пространств [38].

Важным нам представляется исследование не только общей, но и региональной оценки объема и/или толщины коры. При расчете у пожилых людей общих показателей, таких как объем головного мозга, серого и белого вещества, нередко возникают трудности, так как невозможно однозначно установить, являются ли обнаруженные закономерности проявлением возрастной нормы или патологического процесса [39]. Для того чтобы минимизировать влияние возрастного фактора, мы взяли сопоставимые по возрасту группы пациентов и здоровых добровольцев.

Как уже было отмечено, атрофия не является специфичным маркером ЦМА, с отсутствием характерных региональных паттернов, определяемых при нейровизуализации, за исключением случаев развития смешанных форм с нейродегенеративными процессами, когда может отмечаться, например, уменьшение объемов гиппокампов [40]. Таким образом, поиск паттернов атрофии при ЦМА методами волюмометрии и морфометрии является актуальной задачей даже вне привязки к КР, поскольку отмечается значительная вариабельность результатов в работах разных исследователей [41], и в литературе фигурирует довольно большое число разных областей: кора лобных и височных долей, затылочные доли и гиппокампы [42], нижние теменные дольки, левая прецентральная извилина и правая нижняя лобная извилина [43], левая верхняя теменная долька и левый островок, передние отделы поясной извилины справа, правый клин, островок билатерально и правая средняя височная извилина [44]. Такое разнообразие многие связывают с методологическими особенностями и ограничениями автоматических морфометрических техник: сложности корректной сегментации серого и белого вещества при наличии обширных зон ГИБВ, которые могут трактоваться алгоритмами как серое вещество, а также неверная оценка объемов подкорковых структур в условиях вентрикуломегалии, которая часто отмечается при возраст-зависимых заболеваниях головного мозга [45]. Именно по этой причине мы не брали в расчет базальные ядра. Так, пациенты с ЦМА и БА значимо отличались от контрольной группы и между собой по общему объему головного мозга и по объему ликвора (с наименьшими значениями общего объема мозга и наибольшими объемами ликвора для группы БА), однако обе группы пациентов отличались от контрольной, но не между собой, по объему белого и серого вещества, которые имели наименьшие значения при БА. Таким образом, при значимом различии в общем объеме мозга между БА и ЦМА различий между объемами отдельно серого и белого вещества для этих пациентов получено не было при достаточной мощности выборки. В связи с этим метод волюметрии был дополнен анализом региональной атрофии.

Подходы к морфометрии также очень зависят от технических параметров сканирования и постпроцессинга и применяемых алгоритмов – оценки объема коры (повоксельная морфометрия) или ее толщины (поверхностная морфометрия). И хотя в одном из обзоров авторы приходят к выводу, что оптимальным является использование обоих методов [45], в своей работе мы выбрали вариант поверхностной морфометрии, поскольку по данным литературы при повоксельном методе, в силу особенностей строения, большая доля ошибок воспроизведения данных на одном и том же томографе определяется при оценке зоны теменных долей [46, 47], а также при исследовании пациентов более старшего возраста по сравнению с молодыми (4,3 и 2,3 % соответственно), что имеет значение при включении в исследование пациентов с БА.

Полученные нами данные по региональным различиям между ЦМА и БА в области височной и лобной коры свидетельствуют о валидности метода в изучении БА и ЦМА. Минимальная толщина коры в поясных извилинах при ЦМА, с нашей точки зрения, более четко отражает топографо-функциональную зависимость для дизрегуляторного типа КР, причем максимальные изменения именно в данной области подтверждаются и результатами анализа микроструктуры на основе диффузионной МРТ [48]. По данным литературы, передняя поясная извилина является одной из важных структур, ответственных за управляющие функции мозга, и она в основном контролирует текущее направленное поведение и координирует когнитивные процессы – соответственно, при ее повреждении происходит снижение когнитивного контроля [49].

Таким образом, на фоне разнообразия подходов к оценке атрофии именно применение МР-морфометрии при ЦМА, с учетом особенностей самого метода, требует дальнейших исследований и сопоставлений с клиническими данными. Перспективным представляется поиск регионов коры, изменения толщины которых тесно связанно с общей тяжестью поражения головного мозга при ЦМА, а также с характерными для данного заболевания КР, в плане дифференциальной диагностики с нейродегенеративными и смешанными формами деменции.

Заключение

Различные волюмометрические и морфометрические методы анализа МРТ-изображений при возраст-зависимых заболеваниях головного мозга позволяют не только выделить характерные региональные паттерны изменений, оценить их количественно с возможностью анализа в динамике, предположить механизмы развития и прогрессирования заболеваний, но и использовать их в дальнейшем для поиска смешанных форм заболевания, подход к терапии и прогноз для которых отличаются от классических сосудистых и изолированных нейродегенеративных форм.

Список литературы / References

1. Nichols E., Steinmetz J.D., Vollset S.E., Fukutaki K., Chalek J., Abd-Allah F., Abdoli A., Abualhasan A., Abu-Gharbieh E., Akram T.T. ... Vos T. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet. Public Health.* 2022;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8

2. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., Gamst A., Holtzman D.M., Jagust W.J., Petersen R.C., Snyder P.J., Carrillo M.C., Thies B., Phelps C.H. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

3. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T, Jack C.R. Jr, Kawas C.H., Klunk W.E., Koroshetz W.J., Manly J.J., Mayeux R., Mohs R.C., Morris J.C., Rossor M.N., Scheltens P., Carrillo M.C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005

4. Jack C.R. Jr, Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B., Holtzman D.M., Jagust W., Jessen F., Karlawish J., Liu E., Molinuevo J.L., Montine T., Phelps C., Rankin K.P., Rowe C.C., Scheltens P., Siemers E., Snyder H.M., Sperling R. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023;19(3):891–901. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.01

5. Clouston S.A., Glymour M., Terrera G.M. Educational inequalities in aging-related declines in fluid cognition and the onset of cognitive pathology. *Alzheimers Dement. (Amst).* 2015;1(3):303–310. doi: 10.1016/j.dadm.2015.06.001.

6. Bozzali M., Serra L. Biomarkers for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Imaging. In: Neurodegenerative Diseases. Clinical Aspects, Molecular Genetics and Biomarkers. Second Edition. Milan: Springer, 2018; 253–279.

7. Wuestefeld A., Pichet Binette A., van Westen D., Strandberg O., Stomrud E., Mattsson-

Carlgren N., Janelidze S., Smith R., Palmqvist S., Baumeister H., Berron D., Yushkevich P.A., Hansson O., Spotorno N., Wisse L.E.M. Medial temporal lobe atrophy patterns in early-versus late-onset amnestic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2024;16(1):204. doi: 10.1186/s13195-024-01571-z

8. Jaroudi W., Garami J., Garrido S., Hornberger M., Keri S., Moustafa A.A. Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 2017;28(7):705–714. doi: 10.1515/revneuro-2016-0086

9. Persson K., Eldholm R.S., Barca M.L., Cavallin L., Ferreira D., Knapskog A.B., Selbæk G., Brækhus A., Saltvedt I., Westman E., Engedal K. MRI-assessed atrophy subtypes in Alzheimer's disease and the cognitive reserve hypothesis. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186595. doi: 10.1371/journal.pone.0186595

10. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R., Lindley R.I., O'Brien J.T., Barkhof F., Benavente O.R., Black S.E., Brayne C., Breteler M., Chabriat H., Decarli C., de Leeuw F.E., Doubal F., Duering M., Fox N.C., Greenberg S., Hachinski V., Kilimann I., Mok V., Oostenbrugge Rv., Pantoni L., Speck O., Stephan B.C., Teipel S., Viswanathan A., Werring D., Chen C., Smith C., van Buchem M., Norrving B., Gorelick P.B., Dichgans M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

11. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., Bennett D.A., Schneider J.A. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):934–943. 10.1016/S1474-4422(16)30029-1

12. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 2002;203–204:29–34. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00256-3

13. Paradise M.B., Sachdev P.S. Vascular cognitive disorder. *Semin. Neurol.* 2019;39(2):241–250. doi: 10.1055/s-0039-1678582

14. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019;18(7):684–696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1

15. Pantoni L., Basile A.M., Pracucci G., Asplund K., Bogousslavsky J., Chabriat H., Erkinjuntti T., Fazekas F., Ferro J.M., Hennerici M., O'brien J., Scheltens P., Visser M.C., Wahlund L.O., Waldemar G., Wallin A., Inzitari D. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability – the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1–2):51–62. doi: 10.1159/000081050

16. Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Бурмак А.Г., Шабалина А.А., Иллариошкин С.Н. Опыт диагностики болезни Альцгеймера на основе исследования биомаркеров цереброспинальной жидкости. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2025;125(1):91–97. doi: 10.17116/jnevro202512501191

Nevzorova K.V., Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Burmak A.G., Shabalina A.A., Illarioshkin S.N. The experience of diagnosing Alzheimer's disease based on the study of cerebrospinal fluid biomarkers. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2025;125(1):91–97. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202512501191

17. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

18. American Psychiatric Assosiation (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. 991 p.

19. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. 2-е изд., доп. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1969. 503 с.

Luria A.R. Higher cortical functions in man. Second Revised Edition. Moscow, 1969. 503 p.

20. Lezak M.D. Neuropsychological assessment in behavioral toxicology – developing techniques and interpretative issues. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1984;10 Suppl 1:25

21. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol. Gen.* 1992;18:643–662. doi: 10.1037/0096-3445.121.1.15

22. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Кашина Е.М., Поддубская А.А. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2018;118(11):64–71. doi: 10.17116/jnevro201811811164

Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Morozova S.N., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Kashina E.M., Poddubskaya A.A. Executive functions: fMRI of healthy volunteers during Stroop test and the serial count test. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(11):64–71. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201811811164

23. Martinez-Ramirez S., Pontes-Neto O.M., Dumas A.P., Auriel E., Halpin A., Quimby M., Gurol M.E., Greenberg S.M., Viswanathan A. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology.* 2013;80(17):1551–1556. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1876

24. Koedam E.L., Lehmann M., van der Flier W.M., Scheltens P., Pijnenburg Y.A., Fox N., Barkhof F., Wattjes M.P. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2618–2625. doi: 10.1007/s00330-011-2205-4

25. Pasquier F., Leys D., Weerts J.G., Mounier-Vehier F., Barkhof F., Scheltens P. Inter- and intra-observer reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36(5):268–272. doi: 10.1159/000117270

26. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Филатов А.С., Бициева Э.Т., Мирокова Е.Д., Кротенкова М.В. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2022;122(4):52–60. doi: 10.17116/jnevro202212204152

Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., Filatov A.S., Bitsieva E.T., Mirokova E.D., Krotenkova M.V. Predictors and integrative index of severity of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.*2022;122(4):52–60. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202212204152

27. Ерохина Л.Г., Вавилов С.В. Рентгеновская компьютерная томография в неврологии. М.: РГМУ, 1994. 72 с.

Erokhina L.G., Vavilov S.V. Computed tomography in neurology. Moscow, 1994. 72 p. [In Russian].

28. Gaser C., Dahnke R., Thompson P.M., Kurth F., Luders E. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CAT: a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data. *Gigascience.* 2024;13:giae049. doi: 10.1093/gigascience/giae049

29. Dahnke R., Yotter R.A., Gaser C. Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage.* 2013;65:336–348. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.050

30. Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D., Buckner R.L., Dale A.M., Maguire R.P., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage.* 2006;31(3):968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021

31. Добрынина Л.А., Цыпуштанова М.М., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Бырочкина А.А., Гейнц А.А. Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2023;17(3):21–30. doi: 10.54101/ACEN.2023.3.3

Dobrynina L.A., Tsypushtanova M.M., Shabalina A.A., Shamtieva K.V., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Byrochkina A.A., Geints A.A. Biochemical markers of neurodegeneration in patients with cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(3):21–30. [In Russian]. doi: 10.54101/ACEN.2023.3.3

32. Schäfer A., Chaggar P., Thompson T.B., Goriely A., Kuhl E. Predicting brain atrophy from tau pathology: a summary of clinical findings and their translation into personalized models. *Brain Multiphys.* 2021;2:100039. doi: 1016/j.brain.2021.100039

33. Jagust W.J., Zheng L., Harvey D.J., Mack W.J., Vinters H.V., Weiner M.W., Ellis W.G., Zarow C., Mungas D., Reed B.R., Kramer J.H., Schuff N., DeCarli C., Chui H.C. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann. Neurol.* 2008;63(1):72–80. doi: 10.1002/ana.21296

34. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc. Neurol.* 2016;1(3):83–92. doi: 10.1136/svn-2016-000035

35. Peres R., de Guio F., Chabriat H., Jouvent E. Alterations of the cerebral cortex in sporadic small vessel disease: A systematic review of in vivo MRI data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016;36(4):681–695. doi: 10.1177/0271678X15625352

36. Harrison I.F., Ismail O., Machhada A., Colgan N., Ohene Y., Nahavandi P., Ahmed Z., Fisher A., Meftah S., Murray T.K., Ottersen O.P., Nagelhus E.A., O'Neill M.J., Wells, J.A., Lythgoe M.F. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020;143(8):2576–2593. doi: 10.1093/brain/awaa179

37. Do K.V., Hjorth E., Wang Y., Jun B., Kautzmann M.I., Ohshima M., Eriksdotter M., Schultzberg M., & Bazan N.G. Cerebrospinal fluid disorders in Alzheimer's and vascular dementia. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2023;43(2):797–811. doi: 10.1007/s10571-022-01216-5

38. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М., Кротенкова М.В., Калашникова Л.А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии. *Ж. неврол. и психиатрии. Спецвыпуски.* 2019;119(122):81–88. doi: 10.17116/jnevro201911912281

Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M., Krotenkova M.V., Kalashnikova L.A. The role of arterial, venous blood and cerebrospinal fluid flow disturbances in forming cognitive impairment types in age-related cerebral microangiophathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(122):81–88. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201911912281

39. Higgins-Chen A.T., Thrush K.L., Levine M.E. Aging biomarkers and the brain. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2021;116:180–193. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.01.003

40. Duering M., Biessels G.J., Brodtmann A., Chen C., Cordonnier C., de Leeuw F.E., Debette S., Frayne R., JouvAent E., Rost N.S. … Wardlaw J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol.* 2023;22(7):602–618. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X.

41. de Guio F., Duering M., Fazekas F., de Leeuw F.E., Greenberg S.M., Pantoni L., Aghetti A., Smith E.E., Wardlaw J., Jouvent E. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: Extent, consequences, technical limitations and perspectives: The HARNESS initiative. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2020;40(2):231–245. doi: 10.1177/0271678X19888967

42. Muñoz Maniega S., Chappell F.M., Valdés Hernández M.C., Armitage P.A., Makin S.D., Heye A.K., Thrippleton M.J., Sakka E., Shuler K., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Integrity of normal-appearing white matter: Influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2017;37(2):644–656. doi: 10.1177/0271678X16635657

43. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2018;12(1):61–68. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9

Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(1): 61–68. [In Russian]. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9

44. Кремнева Е.И. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования: автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 2023.

Kremneva E.I. Age-related cerebral microangiopathy: MRI-equivalents of cognitive disorders, severity and mechanisms of progression. Abstract of thesis… doct. med. sci. Moscow, 2017. [In Russian].

45. Goto M., Abe O., Hagiwara A., Fujita S., Kamagata K., Hori M., Aoki S., Osada T., Konishi S., Masutani Y., Sakamoto H., Sakano Y., Kyogoku S., Daida H. Advantages of using both voxel- and surface-based morphometry in cortical morphology analysis: A review of various applications. *Magn. Reson. Med.* Sci. 2022;21(1):41–57. doi: 10.2463/mrms.rev.2021–0096

46. Jovicich J., Czanner S., Han X., Salat D., van der Kouwe A., Quinn B., Pacheco J., Albert M., Killiany R., Blacker D., Maguire P., Rosas D., Makris N., Gollub R., Dale A., Dickerson B. C., Fischl B. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *NeuroImage.* 2009;46(1):177–192. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.010

47. Fonov V.S., Dadar M., Adni T.P.R.G., Collins D.L. DARQ: Deep learning of quality control for stereotaxic registration of human brain MRI to the T1w MNI-ICBM 152 template. *NeuroImage.* 2022;257:119266. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119266

48. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Филатов А.С., Бырочкина А.А., Кротенкова М.В. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение. А*нналы клин. и эксперим. неврол.* 2022;16(4):18–28. doi: 10.54101/acen.2022.4.3

Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Shamtieva K.V., Tsypushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Filatov A.S., Byrochkina A.A., Krotenkova M.V. Predictors and integrative index of severity of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of clinical and experimental neurology.* 2022;122(4):52–60. [In Russian]. doi: 10.54101/acen.2022.4.3

49. Li J., Wen H., Wang S., Che Y., Zhang N., Guo L. Altered brain morphometry in cerebral small vessel disease with cerebral microbleeds: an investigation combining univariate and multivariate pattern analyses. *Front. Neurol.* 2022;13:819055. doi: 10.3389/fneur.2022.819055

Сведения об авторах:

Кремнева Елена Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9396-6063, e-mail: kremneva@neurology.ru
Шамтиева Камила Витальевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6995-1352, e-mail: kamila.shamt@gmail.com
Трубицына Виктория Владимировна, ORCID: 0000-0001-7898-6541, e-mail: pobeda-1994@mail.ru
Гаджиева Зухра Шарапутдиновна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7498-4063, e-mail: gadjieva@neurology.ru
Забитова Марьям Руслановна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2523-333X, e-mail: m_zabitova@mail.ru
Ахметшина Юлия Ирековна, ORCID: 0009-0002-3333-9935, e-mail: ahmetshina.yu.i@neurology.ru
Волик Анастасия Владимировна, ORCID: 0000-0003-0590-5530, e-mail: volikanastasya@yandex.ru
Степененко Ангелина Геннадьевна, ORCID: 0009-0002-3502-0709, e-mail: gelyaste@gmail.com
Кротенкова Марина Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3820-4554, e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru
Добрынина Лариса Анатольевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9929-2725, e-mail: dobrla@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kremneva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9396-6063, e-mail: kremneva@neurology.ru
Kamila V. Shamtieva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6995-1352, e-mail: kamila.shamt@gmail.com
Viktoria V. Trubitsyna, ORCID: 0000-0001-7898-6541, e-mail: pobeda-1994@mail.ru
Zukhra Sh. Gadzhieva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7498-4063, e-mail: gadjieva@neurology.ru
Maryam R. Zabitova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2523-333X, e-mail: m_zabitova@mail.ru
Yuliya I. Akhmetshina, ORCID: 0009-0002-3333-9935, e-mail: ahmetshina.yu.i@neurology.ru
Anastasiya V. Volik, ORCID: 0000-0003-0590-5530, e-mail: volikanastasya@yandex.ru
Angelina G. Stepenenko, ORCID: 0009-0002-3502-0709, e-mail: gelyaste@gmail.com
Marina V. Krotenkova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3820-4554, e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru
Larisa A. Dobrynina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9929-2725, e-mail: dobrla@mail.ru

Поступила в редакцию 29.08.2025
Поступила в редакцию 29.08.2025
После доработки 10.10.2025
Принята к публикации 25.12.2025

Received 29.08.2025
Revision received 10.10.2025
Revision received 10.10.2025
Accepted 25.12.2025

УДК 616.8-092:616.831-005:616-009.1 DOI: 10.18699/SSMJ20260109
Оригинальное исследование / Research article

К вопросу о динамике структурной коннективности моторной сети в процессе интерактивной реабилитации раннего восстановительного периода инсульта

Д.А. Новиков[1], Д.В. Клебанский[1, 2], А.А. Савелов[2, 3], А.А. Тулупов[2, 3], М.Б. Штарк[1]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Инсульт сопровождается не только локальными повреждениями, но и перестройкой сетевой организации мозга, включая моторные зоны и межполушарные взаимодействия. Современные методы диффузионной МРТ позволяют изучать динамику микроструктуры белого и серого вещества, однако классическая тензорная модель ограничена в оценке сложной архитектуры волокон. Введение куртозисного подхода повышает чувствительность к неоднородностям ткани, что делает его перспективным инструментом для анализа нейропластичности в условиях реабилитации. Цель исследования – количественно описать динамику диффузионных (тензорных и куртозисных) метрик в моторной сети в ходе нейробиоуправления с применением функциональной МРТ (фМРТ) и ЭЭГ, а также определить прогностические маркеры терапевтической эффективности интерактивной нейрореабилитации. **Материал и методы.** В исследование включены 14 пациентов (10 мужчин, 4 женщины) со средним возрастом 58 лет, перенесших ишемический инсульт в пределах 6 месяцев. Пациенты были рандомизированы в основную группу, проходившую курс фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправления (n = 7), и контрольную, получавшую только стандартную реабилитацию (n = 7). Всем обследуемым выполнялись три последовательных этапа клинической оценки и нейровизуализации (до терапии, после курса и через 6 месяцев). Применялись методы диффузионно-тензорной (ДТ-МРТ) и диффузионно-куртозной МРТ (ДК-МРТ) для анализа показателей куртозиса в сером и белом веществе, включая премоторную и дополнительную моторную кору, а также мозолистое тело. **Результаты.** В сером веществе к позднему этапу наблюдения выявлено снижение показателей куртозисной фракционной анизотропии (kFA), более выраженное у контрольной группы, что трактовалось как уменьшение упорядоченности клеточной структуры. В белом веществе фиксировались признаки аксональной потери и демиелинизации в зоне инсульта, сопровождавшиеся ремоделированием волокон по данным трактографии. Основная группа демонстрировала тенденцию к формированию новых межполушарных связей через II–III сегменты мозолистого тела, тогда как в контроле преобладали процессы уплотнения существующих проводящих путей. Клинические показатели в основной группе улучшались значительнее (шкала Рэнкина, Фугл – Мейера, сила хвата, тест «Коробка и кубики» (Box-and-Blocks), опросник CES-D для оценки депрессии). **Обсуждение.** Полученные данные подтверждают комплементарность ДТ-МРТ и ДК-МРТ: первая более чувствительна к изменениям миелинизации и аксональной целостности, тогда как куртозис позволяет выявлять микроструктурные перестройки коры. Обнаруженные корреляции между диффузионными метриками и функциональными результатами подчеркивают прогностический потенциал этих параметров для оценки эффективности реабилитации. **Заключение.** Интерактивная нейрореабилитация способствует перестройке моторной сети на структурном уровне и сопровождается выраженным клиническим улучшением. Диффузионные показатели, включая фракционную анизотропию, радиальную диффузивность и kFA, могут служить объективными биомаркерами нейропластичности и эффективности терапии в раннем восстановительном периоде инсульта.

Ключевые слова: инсульт, диффузионная МРТ, куртозис, моторная сеть, нейропластичность, интерактивная реабилитация, фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины.

Благодарности. Савелов А.А. и Тулупов А.А. благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ- и ЭЭГ-оборудованию.

Автор для переписки: Новиков Д.А., e-mail: loreinds32@gmail.com

Для цитирования. Новиков Д.А., Клебанский Д.В., Савелов А.А., Тулупов А.А., Штарк М.Б. К вопросу о динамике структурной коннективности моторной сети в процессе интерактивной реабилитации раннего восстановительного периода инсульта. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):107–118. doi: 10.18699/SSMJ20260109

On the dynamics of structural connectivity of the motor network during interactive rehabilitation in the early recovery period after stroke

D.A. Novikov[1], D.V. Klebansky[1, 2], A.A. Savelov[2, 3], A.A. Tulupov[2, 3], M.B. Shtark[1]

[1] Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

[2] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[3] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Stroke leads not only to local damage but also to large-scale reorganization of brain networks, including motor regions and interhemispheric interactions. Modern diffusion MRI methods allow for the study of microstructural dynamics in white and gray matter; however, the classical tensor model has limitations in describing complex fiber architectures. The introduction of kurtosis-based approaches increases sensitivity to tissue heterogeneity, making it a promising tool for analyzing neuroplasticity in the context of rehabilitation. The objective of the research is to provide a quantitative description of the dynamics of diffusion-based metrics (both tensor and kurtosis) in the motor network under functional MRI- and EEG-guided neurofeedback and to identify prognostic markers of therapeutic efficacy of interactive neurorehabilitation. **Material and methods.** Fourteen patients (10 men, 4 women; mean age 58 years) who had experienced ischemic stroke within the previous 6 months were enrolled. Patients were randomized into the main group (n = 7), which underwent an fMRI-EEG neurofeedback course, and the control group (n = 7), which received only standard rehabilitation. Each participant underwent three consecutive stages of clinical and neuroimaging assessment (before therapy, immediately after the course, and at 6-month follow-up). Diffusion tensor imaging (DTI) was used for tract reconstruction, and diffusion kurtosis imaging (DKI) – for analyzing kurtosis parameters in gray and white matter, including the premotor and supplementary motor cortices as well as the corpus callosum. **Results.** In gray matter, late-stage follow-up revealed a decrease in kurtosis fractional anisotropy (kFA), more pronounced in the control group, interpreted as a decline in microstructural organization. In white matter, signs of axonal loss and demyelination were observed in the lesion area, accompanied by fiber remodeling detected by tractography. The main group demonstrated a trend toward the formation of new interhemispheric connections via the II–III segments of the corpus callosum, while the control group showed predominantly densification of pre-existing pathways. Clinical outcomes improved significantly more in the main group (modified Rankin scale, Fugl–Meyer scale, handgrip strength, Box-and-Blocks test, CES-D questionnaire (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)). **Discussion.** The findings confirm the complementarity of DTI and DKI: the former is more sensitive to myelination and axonal integrity, while kurtosis enables detection of cortical microstructural changes. Correlations between diffusion metrics and functional outcomes highlight their prognostic value in assessing rehabilitation efficacy. **Conclusions.** Interactive neurorehabilitation promotes structural reorganization of the motor network and leads to significant clinical improvement. Diffusion metrics, including fractionation anisotropy, radial diffusion, and kFA, may serve as objective biomarkers of neuroplasticity and therapeutic effectiveness in the early recovery period after stroke.

Key words: stroke, diffusion MRI, kurtosis, motor network, neuroplasticity, interactive rehabilitation, fMRI-EEG-neurofeedback.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.

Acknowledgments. Savelov A.A. and Tulupov A.A. thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the MRI and EEG equipment.

Corresponding author. Novikov D.A., e-mail: loreinds32@gmail.com

Citation. Novikov D.A., Klebansky D.V., Savelov A.A., Tulupov A.A., Shtark M.B. On the dynamics of structural connectivity of the motor network during interactive rehabilitation in the early recovery period after stroke. S*ibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):107–118. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260109

Введение

Инсульт запускает каскад структурно-функциональных перестроек не только в зоне первичного повреждения, но и за ее пределами, включая ипси- и контралатеральные полушария. Эти изменения убедительно демонстрируются методами диффузионной МРТ, которые остаются одним из ключевых инструментов оценки микроструктуры мозговых тканей *in vivo* и существенно упростили раннюю диагностику инсульта [1]. Классические диффузионные подходы – диффузионно-взвешенная (ДВ МРТ) и диффузионно-тензорная МРТ (ДТ МРТ) – опираются на гауссову модель распространения диффузии и позволяют реконструировать проводящие пути белого вещества, а также количественно оценивать их целостность [2, 3]. В ДТ МРТ стандартно анализируют фракционную анизотропию (FA), среднюю диффузию (MD), аксиальную (AD) и радиальную (RD) диффузии: FA отражает степень направленности диффузии (от 0 до 1), MD – ее общую величину, AD – диффузию вдоль основного направления, RD – среднюю диффузию поперек него; снижение AD часто связывают с аксональной дегенерацией, тогда как увеличение RD – с демиелинизацией [3, 4]. С момента внедрения ДВ МРТ для оценки инсульта в 1990-х годах предложены многочисленные альтернативные методы для повышения его диагностической ценности. Например, использование более высоких b-значений в диффузионной МРТ может улучшить определение границ ишемического поражения. Это связано с тем, что классическая гауссова модель, применяемая при стандартных b-значениях, недостаточно точно описывает диффузию в ткани со сложной архитектурой (пересечения, веерные расхождения волокон), что ограничивает точность трактографии [3, 5, 6]. Кроме того, из-за низкой анизотропии и компартментной сложности коры ДТ МРТ малопригодна для надежной количественной оценки микроструктуры серого вещества, поэтому для анализа коры в настоящем исследовании мы опирались на диффузионно-куртозисную МРТ (ДК МРТ) [7]. Для преодоления указанных ограничений ДК МРТ вводит параметр куртозиса как меру отклонения распределения диффузии воды от нормального и повышает чувствительность к микроструктурным неоднородностям как в белом, так и в сером веществе [7]. Одним из информативных показателей ДК МРТ является куртозисная фракционная анизотропия (kFA), отражающая степень направленности негауссовой диффузии и, следовательно, пространственную организацию волоконных пучков [8]. Несмотря на растущие свидетельства роли диффузионных метрик в оценке нейропластичности, динамика показателей куртозиса в условиях целенаправленного реабилитационного воздействия изучена недостаточно, включая постинсультные изменения за пределами первичного очага.

Современное представление о мозге как о системе взаимосвязанных сетей смещает фокус с локальных очагов на сетевую реорганизацию, включающую сенсорные, моторные и когнитивные компоненты [9]. После ишемического повреждения наблюдаются сетевые перестройки, охватывающие отдаленные области: соматотопические сдвиги в интактных зонах, изменения в удаленных регионах, а также модификации активности контралатеральной коры [10]. Воздействовать на эти нейропластические процессы позволяют методы интерактивной нейрореабилитации/нейробиоуправления, в которых в контур обратной связи включается гемодинамический ответ «целевых» зон, что дает возможность тренировок моторных сетей в реальном времени непосредственно в сканере [11], а также фМРТ-ЭЭГ-опосредованные протоколы, демонстрирующие новые подходы в контексте реабилитации после инсульта [12, 13]. Наиболее перспективными мишенями для таких вмешательств считаются премоторная кора, ключевая для программирования и организации движений, и дополнительная моторная область, вовлеченная в формирование и организацию сложных двигательных программ [14, 15].

Настоящая работа – попытка интегрировать тензорные и куртозисные подходы к диффузии для оценки нейропластичности в раннем вос-

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов*

Table 1. *Clinical characteristics of patients*

Испытуемая группа	Пол	Возраст, лет	Сила проксимально, баллы	Сила дистально, баллы	FM-UE, баллы	Box-and-Block	Динамометрия
К1	м	55	1	1	19	8	3,7
К2	м	71	3	2	32	8	5,6
К3	м	55	3	3	34	27	8,5
К4	м	59	3	2	32	19	14,5
К5	м	65	4	2	34	17	9,1
К6	м	65	3	2	38	0	1,6
К7	ж	51	3	4	55	45	14,6
Э1	м	59	3	3	46	18	20,2
Э2	м	64	4	3	56	44	27,4
Э3	м	47	3	4	55	55	12,3
Э4	ж	47	4	2	38	16	8,8
Э5	ж	68	4	3	40	34	6,8
Э7	ж	49	4	4	58	77	22,9

Примечание. К – контрольная группа, Э – экспериментальная группа, FM-UE – оценка по шкале Фугл – Майера для верхней конечности, Box-and-Block – результат теста Box-and-Block (Коробка и кубики) для пораженной конечности в кубиках в минуту. Динамометрия – результат кистевой динамометрии для пораженной конечности в килограммах.

становительном периоде инсульта в условиях интерактивной терапии. Цель исследования – количественно описать динамику диффузионных (тензорных и куртозисных) метрик в моторной сети в ходе фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправления (НБУ), а также определить прогностические маркеры терапевтической эффективности интерактивной нейрореабилитации.

Материал и методы

В исследование включены 14 пациентов (10 мужчин и 4 женщины), возраст 58,0 ± 7,5 года, все правши, перенесшие ишемический инсульт не более чем за 6 месяцев до начала исследования, с парезом руки не хуже 1 балла по стандартной балльной шкале оценки мышечной силы Medical Research Council (MRC) и показателем когнитивного статуса по Монреальской шкале (MoCA-тест) не ниже 23 баллов (26,7 ± 1,8 балла). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 8 от 15 марта 2021 г.); перед началом процедур пациент подписал добровольное информированное согласие. Рандомизация проводилась с помощью генерации случайной последовательности на сайте random.org, по 7 человек в основную и контрольную группы. Представители обеих групп получали стандартную нейрореабилитацию, при этом основная группа дополнительно проходила курс НБУ (табл. 1). Клиническая оценка, которая проводилась в трех временных точках (до курса (T1), сразу после него (T2) и через 6 месяцев (T3)), включала неврологический статус, динамометрию хвата, шкалу Фугл – Майера и тест «Коробка и кубики» (Box-and-Blocks).

Протокол нейробиоуправления

Сессии НБУ реализованы в Центре коллективного пользования «Масс-спектрометрические исследования» СО РАН с использованием МР-томографа Philips Ingenia 3,0 Тл (Philips, США). Курс НБУ состоял из 6 сессий с интервалом 1–2 дня; каждая сессия длилась 19 мин и имела блочный дизайн из 16 последовательностей «воображение движения кистью (40 с) – обратная связь (10 с) – отдых (20 с)» с двухминутным перерывом между 8-м и 9-м блоками. В качестве мишеней выбирались дополнительная моторная область (SMA) и представительство кисти в первичной моторной коре (M1) на стороне поражения; визуальная обратная связь предъявлялась в виде шкалы 0–100, отражающей прирост BOLD-сигнала и подавление активности μ- (8–13Гц) и β-2-диапазонов ЭЭГ (18–26 Гц) в зонах интереса.

МРТ-сканирование

МРТ-исследования выполнялись на МР-томографе Philips Ingenia 3,0 Тл по единому протоколу и включали 3D T1 МР-RAGE (TR/TE = 7,8/3,8 мс; размер воксела 0,87×0,87×1 мм; 181 срез; матрица 252×227; угол 8°; время 3 мин), фМРТ покоя и фМРТ реального/воображаемого движения кистью, а также диффузионные последовательности для ДВ/ДТ/ДК-МРТ с b = 0, 1500 и 2500 с/мм² в 32 направлениях диффузионного кодирования (усиленный режим с ориентацией направлений по ребрам куба); для диффузионных данных использовали TR/TE = 10 724/72 мс, размер воксела 2,33×2,33×2,33 мм, 25 срезов, матрицу 96×96 и время сбора 14 минут.

Обработка ДТ-МРТ (трактография)

Трактографию и реконструкцию волокон выполняли в DSI Studio (dsi-studio.labsolver.org) с использованием метода обобщенной визуализации выборки (GQI), предварительно корректируя движения головы; коэффициент длины диффузионного отбора проб задавался эмпирически равным 2,0, а автоматическая проверка b-таблиц не выполнялась ввиду ограничений программного обеспечения. Для каждого пациента формировали объемные области интереса, охватывающие очаг инсульта и симметричный контралатеральный регион, а межполушарные взаимодействия двигательных областей оценивали по сегментам мозолистого тела: второй сегмент, через который проходят волокна из SMA и премоторной коры (PMC), и третий сегмент, содержащий волокна от M1; отслеживание выполняли с параметрами: индекс отслеживания qa, порог 0,150000, угловой порог 60°, шаг 0,5 воксела, минимальная и максимальная длина волокон 20 и 200 мм соответственно, остановка при достижении 1 000 000 отправных точек, а количественные показатели агрегировали по реконструированным трактам и/или тракто-специфическим областям интереса (ROI) отдельно для пораженного и контралатерального полушарий.

Обработка ДК-МРТ (куртозисная модель)

Данные ДК-МРТ обрабатывали в пакете DKE (https://www.nitrc.org/projects/dke/) с расчетом карт kFA, среднего куртозиса и средней диффузии; на основании 3D T1 в SPM12 выполняли сегментацию серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости с последующей корегистрацией масок с куртозисными картами, затем проводили нормализацию к стандартной анатомии, продольное сопоставление снимков T1–T3 и ограничение анализа лишь пересечением полей зрения всех трех временных точек. Зоны интереса определяли по стандартным атласам: в сером веществе – SMA справа и слева и PMC справа и слева; в белом веществе – кортикоспинальные тракты справа и слева и средняя треть мозолистого тела, после чего на ROI накладывали карты среднего куртозиса и средней диффузии и для каждой ROI вычисляли среднее значение, среднеквадратичное отклонение и количество валидных вокселей с эксцессом.

Статистический анализ

Внутригрупповые изменения оценивали парным тестом Уилкоксона (T1 и T2, T1 и T3), межгрупповые различия − U-тестом Манна–Уитни (основная и контрольная группы) с уровнем значимости $p < 0,05$ и выделением тенденций при $0,05 < p < 0,10$; при необходимости оценивали корреляции по Пирсону, интерпретируя значения $r > 0,7$ как выраженную положительную и $r < -0,7$ как тесную отрицательную связь, а обработку данных проводили в программе STATISTICA 10 (StatSoft, США) и/или с использованием языка Python и библиотек SciPy, NumPy, Pandas и Seaborn для статистического анализа и визуализации.

Результаты

Серое вещество

В тесте 2 статистически значимых изменений показателей kFA ни в одной из исследуемых корковых зон не выявлено ни в основной, ни в контрольной группе. К тесту 3 зафиксировано достоверное снижение плотности клеточных элементов в PMC пораженного полушария в обеих группах; контралатерально наблюдалась сходная динамика (см. табл. 1). В SMA пораженного полушария также отмечено снижение плотности серого вещества в обеих группах, более выраженное у лиц группы контроля; контралатерально в основной группе изменений не установлено, тогда как в контрольной сохранялась тенденция к разрыхлению клеточных элементов (табл. 2). Межгрупповых различий в динамике корковой kFA не обнаружено.

Белое вещество

Очаг поражения

На всех интервалах наблюдения (пары тестов T1–T2, T2–T3, T1–T3) в обеих группах отмечалось уплотнение волокон в перифокальной зоне очага инсульта. В основной группе дополнительно фиксировалась особенность в виде уплотнения волокон по данным реконструкции трактов; для обеих групп это сопровождалось признаками

Таблица 2. *Изменения диффузионных параметров ипси- и контралатерально*

Table 2. *Changes in diffusion parameters ipsi- and contralaterally*

Пара тестов	Параметр	$\Delta Me_{контр}$	$\Delta Me_{осн}$	Пара тестов	Параметр	$\Delta Me_{контр}$	$\Delta Me_{осн}$
Очаг инсульта				РМС пораженного полушария			
T1–T2	AD, тракты	+3,32 %	+1,6 %	T1–T3	kFA	–27,34 %	–8,71 %
	MD, тракты	–0,5 %	+5,3 %	РМС контралатерального полушария			
	RD, тракты	*–2,86 %*	*+6,99 %*	T1–T3	kFA	–13,52 %	–12,23 %
T2–T3	AD	+8,76 %	+17,31 %	SMA полушария			
	kFA	*–21,5 %*	*+2,0 %*	T1–T3	kFA	–29,93 %	–12,96 %
	AD, тракты	–2,4 %	+2,67 %	SMA пораженного полушария			
	MD, тракты	+0,55 %	+2,94 %	T1–T3	kFA	–22,09 %	$p > 0,1$
	RD, тракты	+6,2 %	+3,1 %	Мозолистое тело, II сегмент			
	kFA, тракты	–27,9 %	–5,6 %	T1–T2	*FA*	*–5,43 %*	*–3,02 %*
T1–T3	FA	$p > 0,1$	7,29 %	T2–T3	FA	+12,85 %	+1,38 %
Контралатерально очагу					QA	+16,29 %	+5,58 %
T1–T2	*kFA*	*–10,33 %*	*–16,05 %*		FA	+6,72 %	–1,11 %
T2–T3	*kFA*	*–21,07 %*	*+11,5 %*	T1–T3	FA, тракты	+2,93 %	+2,7 %
	kFA, тракты	*–25,98 %*	*–0,34 %*		Плотность	+5,4 %	+20,99 %
	MD	*+7,77 %*	*+1,7 %*		*kFA, тракты*	*–15,63 %*	*–4,36 %*
T1–T3	kFA	–29,23 %	–6,4 %	Мозолистое тело, III сегмент			
	kFA, тракты	–23,7 %	–8,11 %	T2–T3	*AD*	*+7,13 %*	*+14,27 %*
	RD	*+21,96 %*	*+3,21 %*		FA, тракты	+0,9 %	+9,93 %
	MD	*+15,48 %*	*–0,98 %*				
	Плотность	+43,88 %	+12,01 %				

Примечание. Плотность – количество трактов, деленное на объем проводящего пути; $\Delta Me_{контр}$ и $\Delta Me_{осн}$ – изменение медианных значений показателей лиц контрольной и основной групп соответственно. Курсивом указаны тенденции к межгрупповым различиям ($0,05 < p \leq 0,1$).

демиелинизации и аксональной потери на промежутках T2–T3 и T1–T3 (рис. 1, табл. 2).

Контралатеральное полушарие

За время тренинга (T1–T2) обе группы демонстрировали тенденцию к разрыхлению волокон в области, симметричной очагу; далее эта тенденция сохранялась у основной группы, тогда как в контроле на интервале T2–T3 регистрировалось уплотнение. При этом по результатам реконструкции трактов за весь период T1–T3 для обеих групп отмечалось разрыхление волокон при одновременном увеличении количества проводящих путей (см. рис. 1, табл. 2).

Мозолистое тело

Через II сегмент мозолистого тела в обеих группах на этапе T1–T2 преобладала тенденция к разрыхлению волокон, которая к T2–T3 сменилась на уплотнение; суммарно за период наблюдения тракты основной группы оставались более разрыхленными по сравнению с контролем, при общем нарастании количества аксонов в обеих группах на интервале T1–T3. В постреабилитационный период (T2–T3) также отмечалась тенденция к уплотнению проводящих путей, проходящих через III сегмент мозолистого тела, у обеих групп (рис. 2, табл. 2).

Межгрупповые различия

Сводные межгрупповые различия по выделенным областям интереса и реконструированным трактам представлены в табл. 3.

Основная группа продемонстрировала статистически значимое снижение показателей шкалы Рэнкина (с 3 до 2), увеличение мышечной силы дистально (с 2 до 3), нарастание значений по шкале Фугл – Мейера (с 46 до 51), снижение уровня депрессии по шкале CES-D (с 8 до 5), улучшение показателей теста Box-and-Block и кистевой динамометрии пораженной руки (с 34 до 49 и с 20,2 до 27,6 соответственно). В контрольной группе наблюдалась менее значимая динамика: снижение показателей шкалы Рэнкина (с 3 до 2), увеличение мышечной силы дистально (с 2 до 3) и

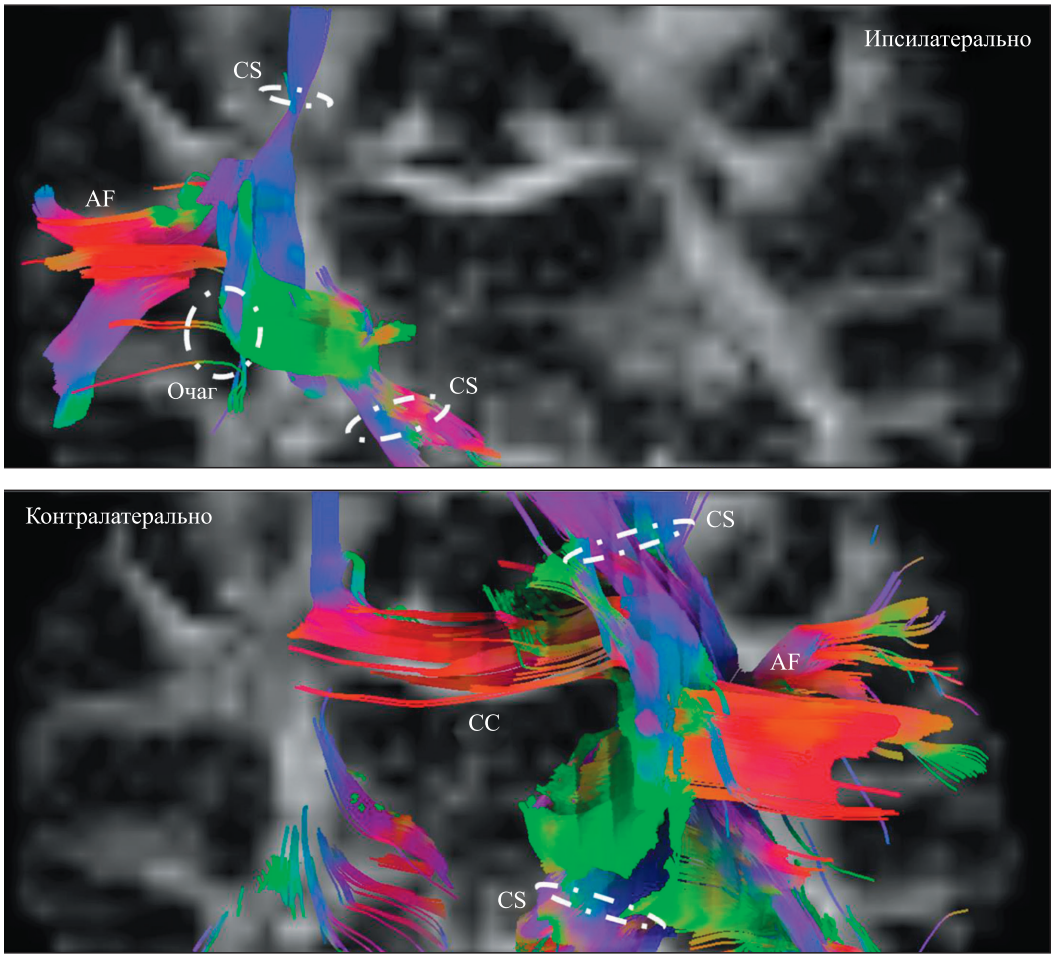


Рис. 1. *Реконструкция проводящих путей, проходящих через очаг поражения (вверху) и контралатеральное полушарие (коронарный срез) (внизу). CS – пирамидный тракт; CC – мозолистое тело; AF – дугообразный пучок*

Fig. 1. *Reconstruction of fiber tracts passing through the lesion site (at the top) and the contralateral hemisphere (coronal slice) (at the bottom). CS – corticospinal tract; CC – corpus callosum; AF – arcuate fasciculus*

улучшение показателей теста Box-and-Block пораженной руки (с 17 до 43).

Корреляционный анализ между диффузионными показателями и клиническими параметрами (рис. 3) за время тренинга (пара тестов T1–T2) позволил обнаружить выраженную положительную связь шкалы Рэнкина с величиной MD и RD по трактам, проходящим через очаг инсульта у основной группы; мышечной силы проксимально с FA в области II сегмента контрольной группы; шкалы Фугл – Мейера с AD по трактам очага инсульта и kFA в области контралатерального полушария контрольной группы; кистевой динамометрии здоровой руки с RD по трактам, проходящим через очаг инсульта контрольной группы. Также установлено наличие тесной отрицательной связи шкалы Фугл – Мейера с величиной MD и RD области контралатерального полушария контрольной группы; CES-D и кистевой динамометрии здоровой руки с kFA по области контралатерального полушария контрольной группы.

Обсуждение

Наши результаты подтверждают, что ДК-МРТ дополняет классические тензорные подходы, повышая чувствительность к микроструктурным изменениям, которые слабо улавливаются гауссовскими моделями диффузии [7, 8, 16]. Это делает куртозис перспективной структурной метрикой для мониторинга реабилитации после инсульта, особенно когда целевые зоны вмешательства лежат в коре.

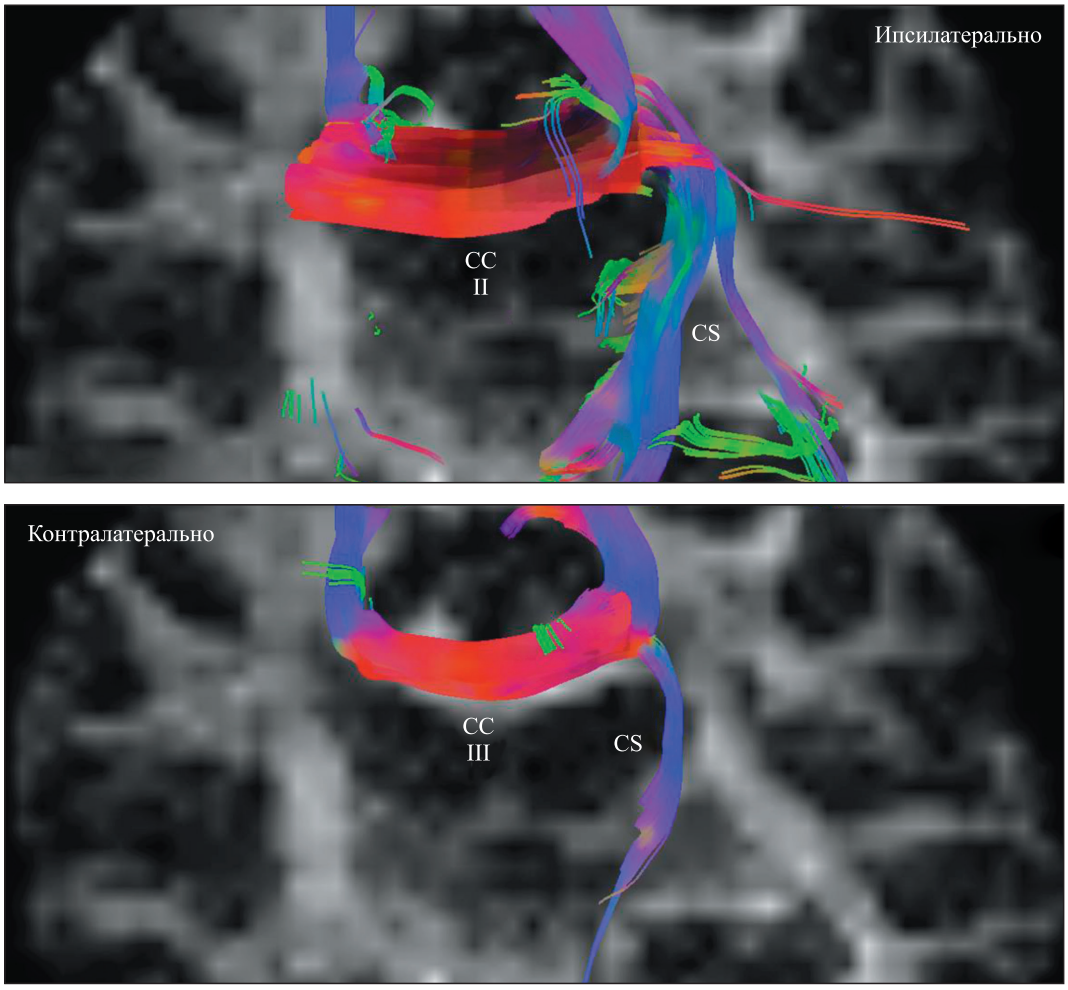


Рис. 2. *Реконструкция проводящих путей, проходящих через очаг поражения и контралатеральное полушарие (коронарный срез). Верхнее изображение показывает проводящие пути через II сегмент мозолистого тела (проекция волокон от премоторной и дополнительной моторной коры), нижнее – проводящие пути через III сегмент мозолистого тела (проекция волокон от первичной моторной коры). Левая часть изображений соответствует полушарию с очагом поражения, правая – контралатеральному полушарию. CS – пирамидный тракт; CC – мозолистое тело; AF – дугообразный пучок*

Fig. 2. *+Reconstruction of fiber tracts passing through the lesion site and the contralateral hemisphere (coronal slice). The upper image shows fiber tracts passing through segment II of the corpus callosum (projection of fibers from the premotor and supplementary motor cortices), the lower image shows fiber tracts passing through segment III of the corpus callosum (projection of fibers from the primary motor cortex). The left side of the images corresponds to the hemisphere with the lesion, and the right side corresponds to the contralateral hemisphere. CS – corticospinal tract; CC – corpus callosum; AF – arcuate fasciculus*

В сером веществе мы сфокусировались на моторной коре, поскольку именно она являлась мишенью фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправления. Непосредственно после курса (T2) значимых сдвигов kFA не выявлено, что согласуется с тем, что структурные перестройки реализуются медленнее функциональных изменений. Через полгода (T3) отмечено статистически значимое снижение kFA в PMC и SMA, более выраженное у лиц контрольной группы. С учетом того, что куртозис и MD чувствительны к плотности и упорядоченности клеточных структур, причем их динамика часто направлена противоположно (рост эксцесса и снижение диффузии трактуются как уплотнение ткани, и наоборот), полученные паттерны можно интерпретировать как уменьшение упорядоченности/«плотности» микроструктуры коры на позднем этапе наблюдения [17]. При этом величина и направление куртозисных изменений зависят от возраста, давности инсульта и индивиду-

Таблица 3. *Межгрупповые различия*

Table 3. *Intergroup differences*

Локализация	Пара тестов	Параметр	$\Delta Me_{контр}$	$\Delta Me_{осн}$
Очаг инсульта	*T1–T2*	*FA*	*+3,06 %*	*–5,48 %*
	T2–T3	FA, тракты	–2,8 %	+3,73 %
Контралатерально очагу	*T2–T3*	*kFA*	*–21,07 %*	*+11,5 %*
	T1–T3	*MD*	*+15,48 %*	*–0,98 %*
Мозолистое тело II сегмент	T1–T2	RD	–12,5 %	+9,3 %
	T1–T2	RD, тракты	–5,51 %	+8,31 %
	T1–T2	*Плотность*	*–3,68 %*	*+56,94 %*
	T1–T2	*FA, тракты*	+4,32 %	–2,58 %
	T2–T3	kFA, тракты	–18,24 %	+6,63 %
Мозолистое тело III сегмент	T1–T2	AD	–11,46 %	+2,35 %
	T1–T2	*Плотность*	*–7,87 %*	*+20,82 %*
	T2–T3	kFA, тракты	–17,84 %	+8,35 %
	T1–T3	AD	–0,05 %	+0,17 %
	T1–T3	MD	–0,02 %	+0,11 %
	T1–T3	*RD*	*–0,02 %*	*+0,09 %*

Примечание. Плотность – количество трактов, деленное на объем проводящего пути; $\Delta Me_{контр}$ и $\Delta Me_{осн}$ – изменение медианных значений показателей лиц контрольной и основной групп соответственно. Курсивом указаны тенденции к межгрупповым различиям ($0,05 < p < 0,1$).

альных факторов, что важно для интерпретации вариабельности эффекта [1]. Отдельно отметим методическое ограничение: поле зрения сканирования покрывало лишь часть левой SMA, что могло исказить истинную величину изменений в этой зоне. Отсутствие значимых межгрупповых различий по динамике корковой kFA при небольшом объеме выборки связано с ее малым размером и техническими ограничениями.

Картина в белом веществе, по данным ДК-МРТ, соответствует известным механизмам постинсультного ремоделирования проводящих путей. Снижение FA в контралатеральной области может указывать на аксональную дегенерацию и нарушение тканевой организации [18], тогда как рост RD в зоне поражения традиционно связывается с демиелинизацией [5]; совокупность этих показателей согласуется с утратой миелина и аксонов в перифокальных регионах. В то же время ранние работы демонстрировали повышение FA в ипсилезионном кортикоспинальном тракте [13] и уменьшение асимметрии FA на фоне фМРТ-нейробиоуправления [12]. В нашей основной группе наблюдалось увеличение FA вдоль реконструированных трактов в зоне поражения на протяжении всего наблюдения, но статистически значимых межгрупповых различий по асимметрии FA нет, что, вероятно, обусловлено включением всех волокон, пересекающих область интереса, и особенностями аналитического подхода.

Особого внимания заслуживают межполушарные связи через мозолистое тело. Мы отметили рост QA и FA во II сегменте и тенденцию к росту в III сегменте, что согласуется с различиями топографии: пути M1 (III сегмент) обычно более «плотные», чем волокна SMA/PMC (II сегмент) [19]. Наблюдаемое в основной группе сочетание снижения FA при одновременном увеличении плотности трактов во II сегменте может отражать формирование новых межполушарных связей (рост числа/разветвления волокон на фоне более сложной ориентационной архитектуры), тогда как обратная динамика в контроле может соответствовать укреплению имеющихся путей за счет увеличения их диаметра и упорядоченности. На интервале T2–T3 укрепление «новых» связей в основной группе сопровождалось тенденцией к снижению kFA, тогда как в контроле фиксировалось нарастание kFA, что можно трактовать как различающиеся траектории созревания межполушарной коннективности. Эти наблюдения хорошо согласуются с данными о том, что усиление межполушарных взаимодействий между моторными зонами способствует восстановлению двигательной функции пораженной конечности [20].

Клинически основная группа показала более выраженные улучшения (шкала Рэнкина, Фугл – Мейера, сила хвата, тест Box-and-Blocks, опросник CES-D), а корреляционный анализ выявил согласованные связи между диффузионными метриками в ключевых трактах и функциональными показателями. Положительные ассоциации (например, между ростом MD/RD в трактах очага и худшими показателями шкалы Рэнкину либо

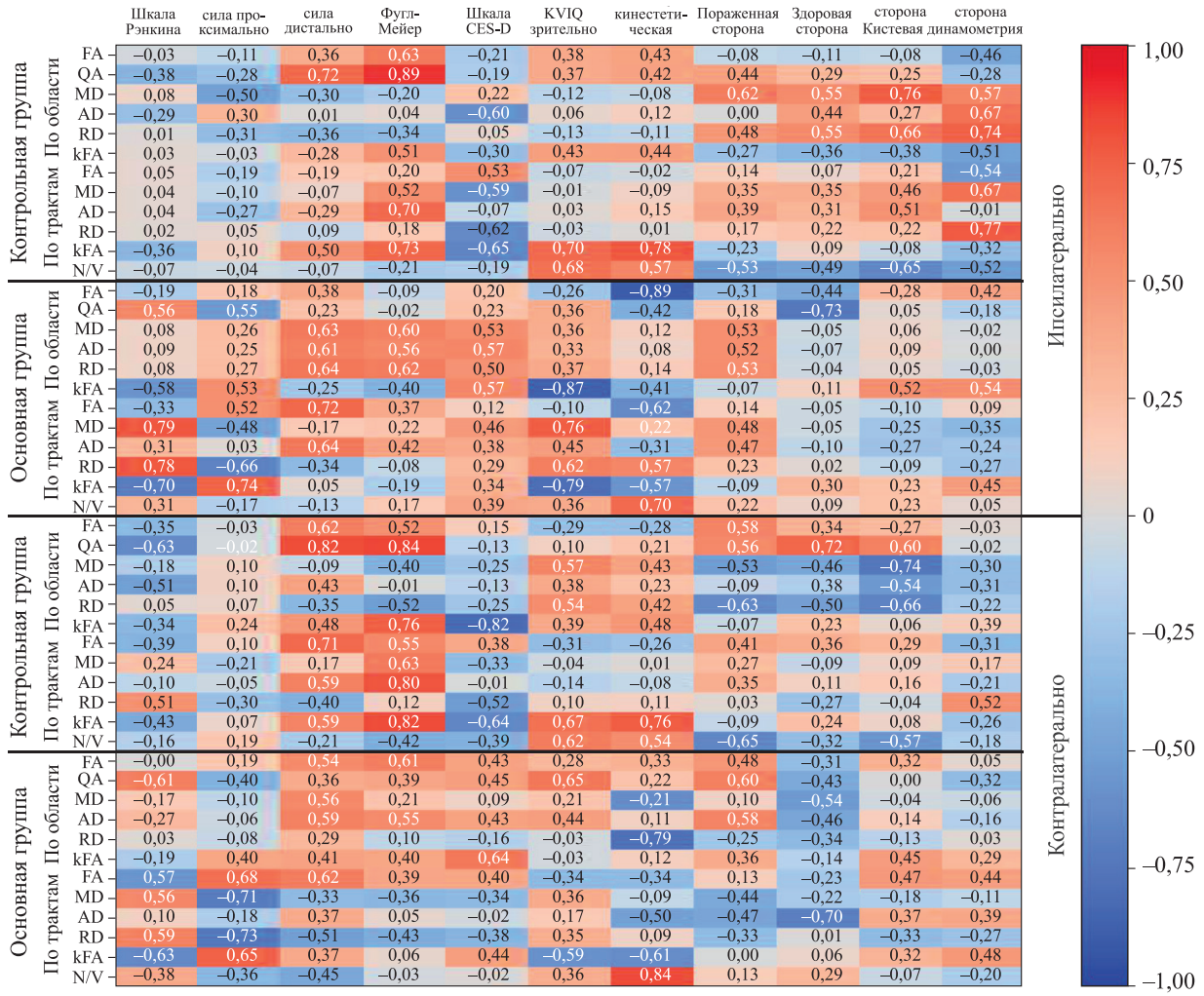


Рис. 3. *Корреляция диффузионных параметров с клиническими изменениями пациентов основной и контрольной групп в паре тестов T1–T2. KVIQ – опросник кинестетического и зрительного воображения; N/V – плотность проводящих путей (количество трактов, деленное на объем)*

Fig. 3. *Correlation of diffusion parameters with clinical changes in patients of the main and control groups in the T1–T2 test pair; KVIQ – kinesthetic and visual imagery questionnaire; N/V – tract density, defined as the number of tracts divided by volume*

между ростом AD в трактах очага и лучшими показателями шкалы Фугл – Мейера) и отрицательные связи (между увеличением MD/RD контралатерально и показателями шкалы Фугл – Мейера, а также между снижением kFA контралатерально и показателями опросника CES-D) поддерживают биологическую согласованность трактографических/куртозисных маркеров с динамикой восстановления. При этом различия направлений связей для отдельных метрик подчеркивают комплементарность ДТ- и ДК-МРТ: первая чувствительнее к миелинизации/аксональным изменениям, вторая – к негауссовой неоднородности тканевой архитектуры, включая серое вещество.

Главные ограничения включают небольшой объем выборки (n = 10) и, как следствие, ограниченную статистическую мощность для межгрупповых сравнений; частичное покрытие левой SMA, а также методологические особенности трактографии (включение всех волокон через ROI и отсутствие автоматической проверки b-таблиц), потенциально влияющие на оценку асимметрии FA.

Перспективными направлениями нам видятся валидация куртозисных метрик как чувствительных показателей корковой перестройки в более крупных выборках, уточнение временных траекторий kFA/MD/FA/RD/AD на ранних и поздних этапах, тестирование МРТ-трактографии как потенциальной мишени/биомаркера для адаптивного нейробиоуправления, включая использование межполушарных путей через II–III сегменты мозолистого тела для персонализации тренировочных протоколов.

Заключение

Интерактивная нейрореабилитация способствует перестройке моторной сети на структурном уровне и сопровождается выраженным клиническим улучшением. Диффузионные показатели, включая FA, RD и kFA, могут служить объективными биомаркерами нейропластичности и эффективности терапии в раннем восстановительном периоде инсульта.

Список литературы

1. Zhuravleva K.V., Savelov A.A., Korostyshevskaya A.M., Shtark M.B. Diffusional characteristics of brain matter after stroke. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;172(4):402–406. doi: 10.1007/s10517-022-05402-9

2. Novikov D.S., Jensen J.H., Helpern J.A., Fieremans E. Revealing mesoscopic structural universality with diffusion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(14):5088–5093. doi: 10.1073/pnas.1316944111

3. Mori S., Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron.* 2006;51(5):527–539. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.012

4. Winklewski P.J., Sabisz A., Naumczyk P., Jodzio K., Szurowska E., Szarmach A. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes – what do we know? *Front. Neurol.* 2018;9:92. doi: 10.3389/fneur.2018.00092

5. Budde M.D., Kim J.H., Liang H.-F., Schmidt R.E., Russell J.H., Cross A.H., Song S.-K. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn. Reson*. Med. 2007;57(4):688–695. doi: 10.1002/mrm.21200

6. Hui E.S., Fieremans E., Jensen J.H., Tabesh A., Feng W., Bonilha L., Spampinato M.V., Adams R., Helpern J.A. Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging. *Stroke.* 2012;43(11):2968–2973. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.657742

7. Steven A.J., Zhuo J., Melhem E.R. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2014;202(1):W26–W33. doi: 10.2214/AJR.13.11365

8. Glenn G.R., Jensen J.H., Helpern J.A., Tabesh A. Quantitative assessment of diffusional kurtosis anisotropy. *NMR. Biomed.* 2015;28(4):448–459. doi: 10.1002/nbm.3271

9. Herbet G., Duffau H. Revisiting the functional anatomy of the human brain: toward a metanetworking theory of cerebral functions. *Physiol. Rev.* 2020;100(3):1181–1228. doi: 10.1152/physrev.00033.2019

10. Cramer S.C. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann. Neurol.* 2008;63(3):272–287. doi: 10.1002/ana.21393

11. Khruscheva N.A., Mel'nikov M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shurunova A.V., Shtark M.B., Sokhadze E.M. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. *NeuroRegulation.* 2022;9(3):147–163. doi: 10.15540/nr.9.3.147

12. Lioi G., Butet S., Fleury M., Bannier E., Lécuyer A., Bonan I., Barillot C. A multitarget motor imagery training using bimodal EEGfMRI neurofeedback: a pilot study in chronic stroke patients. *Front. Hum. Neurosci.* 2020;14:37. doi: 10.3389/fnhum.2020.00037

13. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lührs M., Goebel R., SampaioBaptista C., JohansenBerg H. Selfmodulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain.* 2022;145(10):3391–3404. doi: 10.1093/brain/awac239

14. Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002;12(2):149–154. doi: 10.1016/S0959-4388(02)00308-2

15. Nachev P., Kennard C., Husain M. Functional role of the supplementary and presupplementary motor areas. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008;9(11):856–869. doi: 10.1038/nrn2478

16. Yu X., Chen H., Wang T., Zhuang D., Zhang Y., Guo H., Zhang Y., Lu J., Wang Y. Changes in the corticospinal tract beyond the ischemic lesion following acute hemispheric stroke: a diffusion kurtosis imaging study. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020;52(2):512–519. doi: 10.1002/jmri.27066

17. Gong N.J., Wong C.S., Chan C.C., Leung L.M., Chu Y.C. Aging in deep gray matter and white matter revealed by diffusional kurtosis imaging. *Neurobiol. Aging.* 2014;35(10):2203–2216. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.011

18. Chang E.H., Argyelan M., Aggarwal M., Chandon T.S.S., Karlsgodt K.H., Mori S., Malhotra A.K. The role of myelination in measures of white matter integrity: combination of diffusion tensor imaging and twophoton microscopy of CLARITY intact brains. *NeuroImage.* 2017;147:253–261. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.068

19. Hofer S., Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage.* 2006;32(3):989–994. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.044

20. Paul T., Wiemer V.M., Hensel L., Cieslak M., Tscherpel C., Grefkes C., Grafton S.T., Fink G.R., Volz L.J. Interhemispheric structural connectivity underlies motor recovery after stroke. *Ann. Neurol.* 2023;94(4):785–797. doi: 10.1002/ana.26737

Сведения об авторах:

Новиков Денис Андреевич, ORCID: 0009-0005-9455-0701, e-mail: loreinds32@gmail.com
Клебанский Денис Витальевич, ORCID: 0009-0009-9799-8412, e-mail: ritmandme@gmail.com
Савелов Андрей Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Штарк Марк Борисович, д.б.н., проф., акад.- РАН, ORCID: 0000-0002-2326-4709, e-mail: mark_shtark@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Novikov, ORCID: 0009-0005-9455-0701, e-mail: loreinds32@gmail.com
Denis V. Klebansky, ORCID: 0009-0009-9799-8412, e-mail: ritmandme@gmail.com
Andrey A. Savelov, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru
Andrey A. **Tulupov**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Mark B. **Shtark**, doctor of biological sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-2326-4709, e-mail: mark_shtark@mail.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025
После доработки 06.10.2025
После повторной доработки 26.01.2026
Принята к публикации 26.01.2026

Received 01.09.2025
Revision received 06.10.2025
Second revision received 26.01.2026
Accepted 26.01.2026

УДК 615.214.24:616.858-085:599.323.4 DOI: 10.18699/SSMJ20260110
Оригинальное исследование / Research article

Поиск перспективных противопаркинсонических агентов среди азаадамантанов с монотерпеновым фрагментом

М.П. Питухин[1], И.В. Сорокина[1], С.В. Айдагулова[1, 2], К.Ю. Пономарев[1], К.Н. Сорокина[3], Т.Г. Толстикова[1, 3], Е.В. Суслов[1], К.П. Волчо[1]

[1] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

[3] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов нигростриатного комплекса головного мозга и связанным с этим дисбалансом различных нейромедиаторных систем, регулирующих его функции. Препарат амантадин (АМД, 1-аминоадамантан), известный как блокатор глутаматных NMDA-рецепторов и регулятор нейротрансмиссии в проводниках ЦНС, снижает двигательные расстройства, характерные для БП, однако имеет недостаточную эффективность. В качестве перспективных аналогов аминоадамантанов, сохраняющих способность к стимуляции дофаминергической системы и антагонизма в отношении глутаматной системы, нами предлагаются азаадамантаны, содержащие монотерпеновый фрагмент в боковом положении азаадамантановой структуры. Цель исследования – сравнить влияние монотерпеновых производных азаадамантанов (К-372, К-818) и АМД на ключевые нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез БП, с использованием валидированных моделей *in vivo*. **Материал и методы**. Исследование выполнено на самцах мышей CD-1 и C57BL/6, которым однократно внутрибрюшинно вводили азаадамантаны и АМД в дозе 20 мг/кг. Для оценки нейромедиаторных эффектов использовали модели: индуцированный 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) паркинсонизм, галоперидоловую каталепсию, ареколиновый тремор, йохимбиновую токсичность и коразоловые судороги. **Результаты и их обсуждение.** В МФТП-модели К-372 и К-818 достоверно ($p < 0,05$) улучшали двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, что свидетельствует об их способности стимулировать дофаминергические нейроны; АМД значимо улучшал лишь один показатель двигательной активности. В модели галоперидоловой каталепсии значимую активность наравне с АМД показал только азаадамантан К-818, тогда как К-372 не имел эффекта. В ареколиновой модели К-372 и К-818 увеличили латентный период и уменьшили длительность тремора, а значит, проявили умеренный центральный М-холинолитический эффект, в отличие от АМД, действие которого не было статистически значимым. В модели йохимбиновой токсичности отмечено снижение выживаемости животных, получавших К-372 и К-818, что интерпретируется как потенцирование адренергической передачи; АМД несколько уменьшил токсичность йохимбина. В модели коразоловых судорог не выявлено изменений латентного периода, следовательно, ГАМК-ергическая активность отсутствует у всех агентов, что поддерживает предположение о схожем механизме действия АМД и азаадамантанов. **Заключение.** К-372 и К-818 проявляют выраженную противопаркинсоническую активность в МФТП-модели, а также эффективны в модели паркинсонического тремора у мышей. У агентов обнаружены эффекты потенциации адренергической системы и отсутствие признаков ГАМК-ергической стимуляции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, амантадин, азаадамантаны, МФТП-индуцированный паркинсонизм, галоперидоловая каталепсия, ареколиновый тремор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при поддержке РНФ, грант № 23-25-00428.
Автор для переписки. Питухин М.П., e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru
Для цитирования. Питухин М.П., Сорокина И.В., Айдагулова С.В., Пономарев К.Ю., Сорокина К.Н., Толстикова Т.Г., Суслов Е.В., Волчо К.П. Поиск перспективных противопаркинсонических агентов среди азаадамантанов с монотерпеновым фрагментом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):119–127. doi: 10.18699/SSMJ20260110

Search for promising antiparkinsonian agents among monoterpene-bearing azaadamantanes

M.P. Pitukhin[1], I.V. Sorokina[1], S.V. Aydagulova[1, 2], K.Yu. Ponomarev[1], K.N. Sorokina[3], T.G. Tolstikova[1, 3], E.V. Suslov[1], K.P. Volcho[1]

[1] *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 9

[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

[3] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Parkinson's disease (PD) involves degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons with a consequent imbalance across multiple neurotransmitter systems regulating basal ganglia function. Amantadine (AMD; 1-aminoadamantane) is a low-affinity, uncompetitive NMDA receptor antagonist and a modulator of CNS neurotransmission that alleviates motor symptoms of PD but is limited by modest efficacy. Azaadamantanes bearing a monoterpene moiety are proposed as aminoadamantane analogs with potential to stimulate dopaminergic transmission and antagonize glutamatergic NMDA receptors. Aim of the study was to compare the effects of monoterpene-containing azaadamantanes (K-372, K-818) and AMD on key neurotransmitter systems implicated in PD pathogenesis using validated in vivo models. **Material and methods.** Male CD-1 and C57BL/6 mice received a single intraperitoneal dose of each agent at 20 mg/kg. Outcomes were measured in the following models: parkinsonism, induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), haloperidol-induced catalepsy, arecoline-induced tremor, yohimbine toxicity, and corazole-induced seizures models. **Results and discussion.** In the MPTP model, K-372 and K-818 significantly improved locomotor and exploratory activity, indicating dopaminergic stimulation, whereas AMD significantly improved only one locomotor endpoint ($p<0,05$). In haloperidol-induced catalepsy, only K-818 showed significant anticataleptic activity comparable to AMD, whereas K-372 had no effect. In the arecoline tremor assay, K-372 and K-818 prolonged latency and reduced tremor duration more effectively than AMD, suggesting a moderate central antimuscarinic action, while AMD produced no significant effect. In yohimbine toxicity model, K-372 and K-818 decreased animal survival, corresponds to potentiation of adrenergic transmission, whereas AMD showed a modest trend toward lower toxicity. In the corazole model, none of the agents altered seizure latency, indicating no evidence of GABAergic stimulation, which aligns with a mechanism resembling amantadine. **Conclusions.** K-372 and K-818 demonstrate robust antiparkinsonian activity in the MPTP model and efficacy against muscarinic arecoline-induced tremor in mice, while exhibiting adrenergic potentiation and no signs of GABAergic stimulation.

Key words: Parkinson's disease, amantadine, azaadamantanes, MPTP-induced parkinsonism, haloperidol-induced catalepsy, arecoline-induced tremor.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No. 23-25-00428.
Correspondence author. Pitukhin M.P., e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru
Citation. Pitukhin M.P., Sorokina I.V., Aydagulova S.V., Ponomarev K.Yu., Sorokina K.N., Tolstikova T.G., Suslov E.V., Volcho K.P. Search for promising antiparkinsonian agents among monoterpene-bearing azaadamantanes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):119–127. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260110

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание с трехкратным ростом числа пациентов за последние 20 лет [1]. Патогенез БП связан прежде всего с избирательной гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга [2]. По мере прогрессирования заболевания дегенеративные процессы затрагивают и другие нейромедиаторные системы мозга: холинергическую, адренергическую и ГАМК-ергическую [3]. Изменение нейротрансмиссии медиаторов приводит к выраженным нарушениям моторно-двигательной системы, а также когнитивным, мнестическим и

зрительно-пространственным расстройствам [4]. Таким образом, компенсация функциональной недостаточности нейромедиаторов ЦНС, прежде всего дофамина, является основным направлением разработки противопаркинсонических препаратов, снижающих проявление неврологического дефицита.

Амантадин (1-аминоадамантан, АМД) применяется для коррекции дискинезий при БП; его действие связывают с потенцированием дофаминергической передачи в головном мозге и частичной блокадой глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, что обеспечивает нейропротекторные свойства препарата за счет снижения эксайтотоксичности глутамата [5]. В отдельных публикациях также обсуждается модулирующее действие АМД на холинергическую систему мозга [6, 7], позволяющее компенсировать ее избыточную активацию при паркинсонизме. Тем не менее, несмотря на полезные фармакологические эффекты, применение АМД при БП ограничено вследствие его недостаточной клинической эффективности [8] и побочных психотических и судорожных симптомов у отдельных пациентов [9]. В связи с этим актуален синтез новых, более эффективных соединений со сходным механизмом действия на основе адамантановых структур.

В качестве перспективных соединений мы предлагаем рассматривать азаадамантаны как структурно близкий к адамантанам тип блокаторов глутаматных рецепторов (рис. 1). Ранее нами показано, что производные азаадамантанов обладают широкой фармакологической активностью, в том числе оказывают противовоспалительный, анальгезирующий и адренергический эффекты, которые также определяются и у АМД [10, 11].

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ влияния монотерпеновых производных азаадамантанов (К-372 и К-818) и АМД на нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез БП.

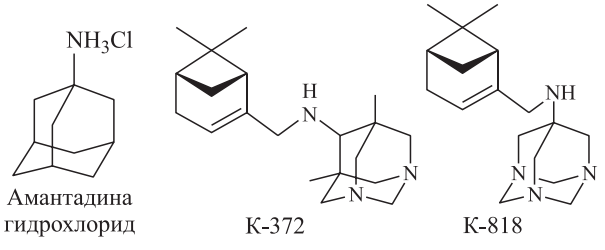


Рис. 1. *Структуры АМД и исследуемых азаадамантанов (К-372, К-818)*

Fig. 1. *Structures of amantadine and azaadamantanes (K-372, K-818)*

Материал и методы

Эксперименты проводили на самцах мышей CD-1 и C57BL/6 с массой тела 25–30 и 20–25 г соответственно, полученных из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в стандартных условиях при температуре 22–24 °С. Группы состояли из 6–10 мышей. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 «О защите животных, используемых в научных целях». Дизайн экспериментов и методы, использованные в работе, одобрены Биоэтической комиссией Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ) СО РАН, протокол № Р-14-2024-01-02 от 22.01.2024.

Азаадамантаны К-372 и К-818 синтезированы в лаборатории направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН. Соединения представляют собой тонкий белый кристаллический порошок без запаха, чистота ≥ 99,5 %. За счет гидрофильного азаадамантанового каркаса вещества хорошо растворимы в воде. В качестве референтного препарата использовали гидрохлорид АМД (≥ 99 %; Carl Roth, ФРГ). Во всех исследуемых моделях азаадамантаны и АМД вводили внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. В контрольных группах для каждой из моделей воспроизводили соответствующий протокол и вводили растворитель (0,9%-й раствор NaCl) вместо исследуемых соединений.

Дофаминергическая активность

Модель МФТП-индуцированного паркинсонизма воспроизводилась методом четырехкратного внутрибрюшинного введения 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП, синтезирован в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН Ардашовым О.В.) мышам линии C57BL/6 в дозе 20 мг/кг (общая доза – 80 мг/кг) [12]. Через 12 ч после последней инъекции вводили азаадамантаны и АМД. Двигательную активность мышей определяли в тесте «открытое поле» с использованием камеры с автоматической регистрацией двигательных актов TruScan (Coulbourn Instruments, США), ориентировочно-исследовательскую активность – в тесте «дырчатый пол» в этой же камере. Тестирование проводилось индивидуально у каждого животного через 1 ч после введения изучаемых соединений в течение 2-минутного периода.

Модель галоперидоловой каталепсии воспроизводили путем внутрибрюшинного вве-

дения антагониста дофаминовых D2-рецепторов галоперидола (Sigma-Aldrich, США) в дозе 1 мг/кг через 15 мин после введения азаадамантанов и АМД [13]. Каталепсию оценивали через 120 и 180 мин после введения галоперидола, помещая животных в неудобную позу («поза лектора») и регистрируя общее время сохранения навязанной позы в течение 120 с наблюдения (длительность каталепсии).

М-холиноблокирующую активность соединений оценивали в модели ареколинового тремора [13]. Исследуемые агенты и АМД вводили мышам линии CD-1 за 30 мин до подкожного введения М-холиномиметика ареколина (Thermo Scientific) в дозе 25 мг/кг. Фиксировали время до начала тремора и его продолжительность.

Адренергическую активность определяли в модели йохимбиновой токсичности [14]. Исследуемые агенты и АМД вводили мышам линии CD-1 за 30 минут до введения йохимбина (Carl Roth) в дозе 55 мг/кг внутрибрюшинно. Фиксировали выживаемость животных через 30 минут, 1 час и 4 часа после введения йохимбина.

ГАМК-ергическую активность оценивали в модели коразоловых судорог [13]. Исследуемые агенты и АМД вводили мышам линии CD-1 за 30 мин до инъекции коразола (пентилентетразол, Sigma-Aldrich) в дозе 75 мг/кг внутрибрюшинно. Влияние агентов на ГАМК-ергическую систему оценивали по продолжительности латентного периода до наступления судорог.

Статистическую обработку результатов проводили методом непараметрического анализа с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft. Inc., США) и GraphPad Prism 10.4.1 (GraphPad Software, США). Данные представлены в виде медианы, квартилей и диапазона без выбросов. Для множественных сравнений применяли критерий Краскела – Уоллиса, при парных сравнениях – критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Дофаминергическая активность азаадамантанов

В модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей выявлено статистически значимое снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности (рис. 2). На фоне данных нарушений агенты К-372 и К-818 повышали количество и продолжительность двигательных актов, пройденную дистанцию на 60–180 % ($p < 0,05$); АМД увеличивал только количество двигательных актов, не влияя на остальные показатели ($p > 0,05$) (рис. 2, *а*, *б*, *в*). В тесте «дырчатый пол» установлено влияние агентов на ориентировочно-исследовательскую активность: К-818 значимо увеличивал время вертикализации животных по сравнению с контрольной группой ($p = 0,04$), под действием К-372 оно возрастало на уровне тенденции ($p = 0,07$), при этом К-372 существенно повышал длительность исследования отверстий ($p = 0,01$); АМД значимого влияния на данные параметры не оказал (рис. 2, *г*, *д*).

Модель МФТП-индуцированного паркинсонизма используется для поиска потенциальных противопаркинсонических агентов. Метаболит МФТП (МФП$^+$) вызывает гибель дофаминергических нейронов, что приводит к проявлению симптомов паркинсонизма [12, 13]. Установлено, что К-372 и К-818 более эффективно снижали как двигательные, так и ориентировочно-исследовательские нарушения. Это указывает на наличие у исследуемых азаадамантанов более высокой, чем у АМД, противопаркинсонической активности, которая ассоциирована прежде всего с дофаминергической системой.

В модели галоперидоловой каталепсии введение нейролептика в дозе 1 мг/кг провоцировало каталепсию у 100 % животных. Среднюю продолжительность каталептогенного эффекта оценивали в течение 120 с через 120 и 180 мин после введения галоперидола. В этих условиях К-818 и АМД способствовали значимому снижению продолжительности каталепсии лишь через 120 мин ($p = 0,029$ и $p = 0,001$ соответственно), тогда как через 180 мин эффект исчезал. Соединение К-372 не проявило эффекта ни в одной из временных точек (рис. 3). Следует отметить, что галоперидол, в отличие от МФТП, не повреждает дофаминергические нейроны, а конкурирует с дофамином за D2-рецепторы [15]. Этот факт делает галоперидоловую модель более репрезентативной для лекарственного паркинсонизма без нейрональной гибели. В нашем эксперименте К-818 показал сопоставимую с АМД активность в уменьшении длительности каталепсии, что свидетельствует о его влиянии на дофаминергические рецепторы. Агент К-372 не влиял на длительность каталепсии, что расходится с данными о его активности в МФТП-модели. Обнаруженные различия в дофаминергических эффектах азаадамантанов указывают на особенности механизма их действия, которые требуют дальнейшего изучения.

Холиноблокирующая активность азаадамантанов

Ареколиновая модель используется как модель тремора, возникающего при БП [13]. М-холиномиметик ареколин индуцирует тремор,

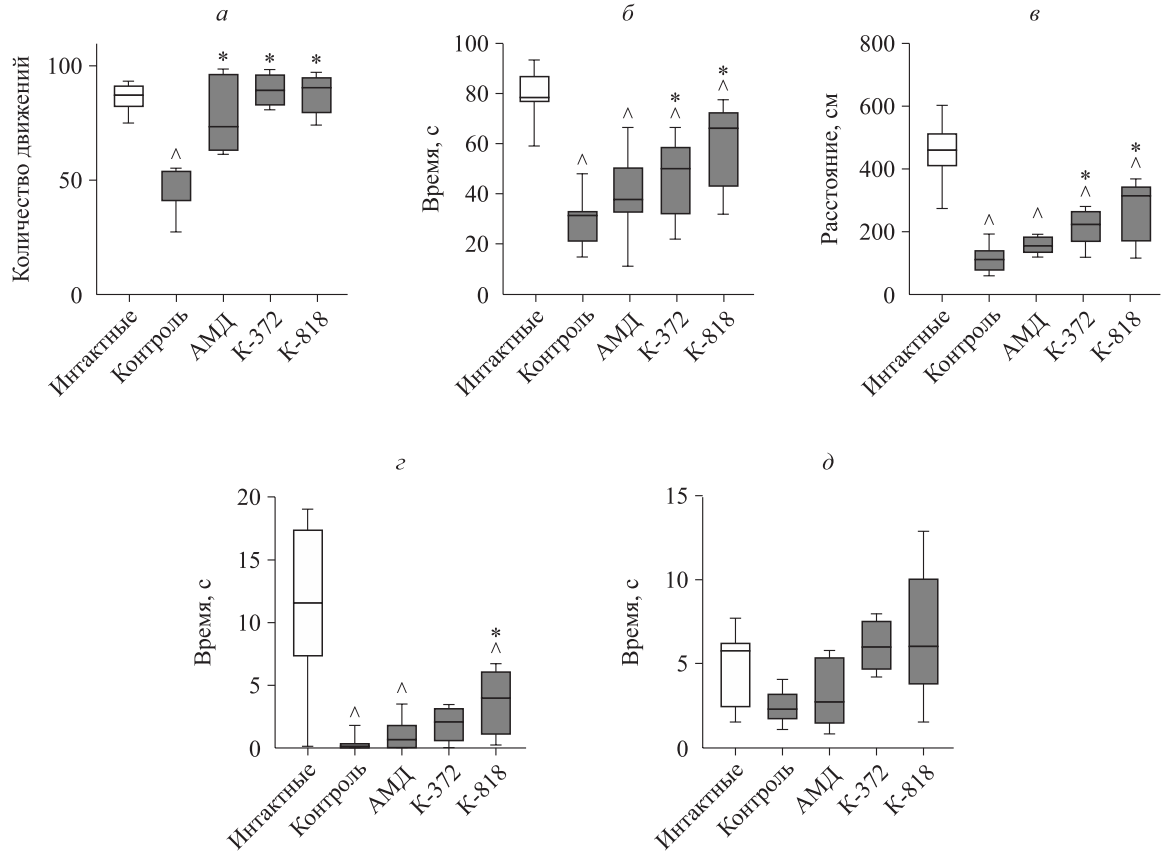


Рис. 2. *Влияние исследуемых агентов на двигательную (а – количество движений, б – время в движении, в – пройденный путь) и ориентировочно-исследовательскую активность (г – время вертикализации, д – длительность заглядывания в отверстия) в тестах «открытое поле» и «дырчатый пол» в модели МФТП-индуцированного паркинсонизма. Обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, ^ – интактных животных*

Fig. 2. *Effect of the agents on locomotor (number of movements, a; time in motion, б; distance traveled, в) and exploratory activity (time of verticalization, г; duration of looking into holes, д) in the open field and hole-board tests in the MPTP-induced parkinsonism model; *p < 0,05 compared to control; ^ –p < 0,05 compared to intact group*

активируя центральные холинергические интернейроны, что позволяет оценивать на этой модели М-холиноблокирующую активность соединений [16]. В эксперименте на ареколиновой модели установлено, что К-372 и К-818 увеличи-

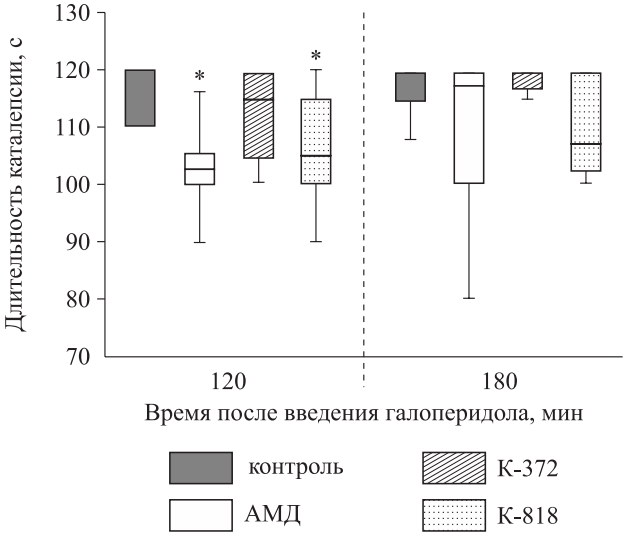


Рис. 3. *Влияние исследуемых агентов на общую продолжительность каталепсии после введения галоперидола. * – отличие от величины соответствующего показателя группы котроля статистически значимо при p < 0,05.*

Fig. 3. *Effects of the agents on the total duration of catalepsy after haloperidol administration.*

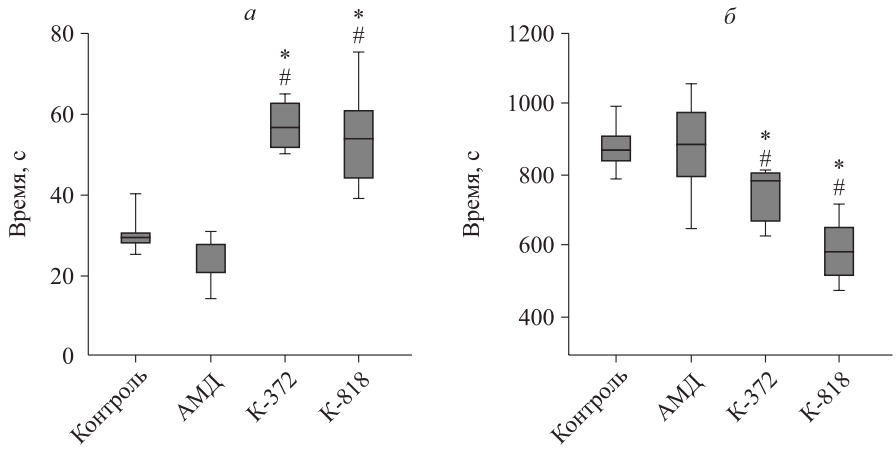


Рис. 4. *Влияние исследуемых агентов на латентный период (а) и продолжительность ареколинового тремора (б); обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, # – интактных животных*

Fig. 4. *Effects of the agents on the latency (a) and duration of arecoline-induced tremor (б); *p < 0,05 compared to control; # –p < 0,05 compared to intact group*

вают латентный период тремора соответственно на 90 и 80 % ($p < 0,01$), а также снижают его длительность по сравнению с контролем ($p = 0,0010$ и $p = 0,0002$ соответственно). АМД не оказывает значимого влияния на ареколин-индуцированный тремор (рис. 4). Способность агентов К-372 и К-818 ослаблять ареколин-индуцированный тремор указывает на их М-холиноблокирующую активность. АМД в данном случае не проявил эффекта, что согласуется с результатами подобного исследования И.Г. Капицы и соавт. для препарата «мидантан» (амантадин) [16].

Адренергическая активность азаадамантанов

В модели йохимбиновой токсичности установлено, что азаадамантаны К-372 и К-818 снижают выживаемость животных в каждой временной точке по сравнению с контрольной группой. Наибольшие различия между группами отмечены через 4 ч после введения йохимбина: выживаемость мышей после введения К-372, К-818 и в контроле составила соответственно 30, 20 и 60 % (рис. 5). Введение АМД не оказало подобного действия, а напротив, скорее приводило к снижению токсического эффекта йохимбина в среднем на 13,3 % (см. рис. 5). Антагонист α_2-адренорецепторов йохимбин усиливает высвобождение норадреналина, вызывая гиперактивацию симпатической системы с токсичностью вплоть до летального исхода [17]. Введение К-372 и К-818 снижало выживаемость исследуемых животных, что свидетельствует о потенцировании агентами адренергической передачи. Данная активность может быть релевантна симптомам БП, ассоциированным с норадренергической дисфункцией [3]. АМД в данной модели не показал адреностимулирующего эффекта.

ГАМК-ергическая активность азаадамантанов

Введение коразола провоцировало приступ судорожной активности у всех животных контрольной группы. Ни один из тестируемых агентов не оказал значимого влияния на латентный период судорог (согласно критерию Краскела – Уоллиса $p = 0,4819$) (рис. 6). Модель коразоловых судорог является классическим тестом для оценки противосудорожной активности соединений, связанной с модуляцией ГАМК-ергической нейротрансмиссии [13]. Отсутствие эффекта в данной модели у азаадамантанов и АМД указывает на отсутствие значимого стимулирующего влияния на тормозную ГАМК-ергическую систему, которая находится в антагонизме с возбуждающей глутаматной системой [18]. Таким образом, однонаправленность эффектов азаадамантанов и АМД, вероятно, является следствием сходного NMDA-блокирующего действия агентов.

Заключение

Азаадамантаны К-372 и К-818 проявляют выраженную противопаркинсоническую активность в моделях доклинического скрининга, превосходя или не уступая АМД по выраженности эффектов в моделях МФТП-индуцированного паркинсонизма, галоперидоловой каталепсии (К-818) и ареколин-индуцированного тремора

(К-372 и К-818). Дополнительно у обоих агентов обнаружено потенцирующее действие на адренергическую передачу, а отсутствие ГАМК-стимулирующего эффекта подчеркивает их схожесть с АМД в механизмах действия. Таким образом, полученные результаты показывают перспективность углубленного изучения монотерпеновых производных азаадамантанов как антипаркинсонических агентов и одновременно свидетельствуют о целесообразности исследования этих соединений как модуляторов нейротрансмиттерных систем на моделях других нейродегенеративных заболеваний ЦНС с целью установления механизмов действия.

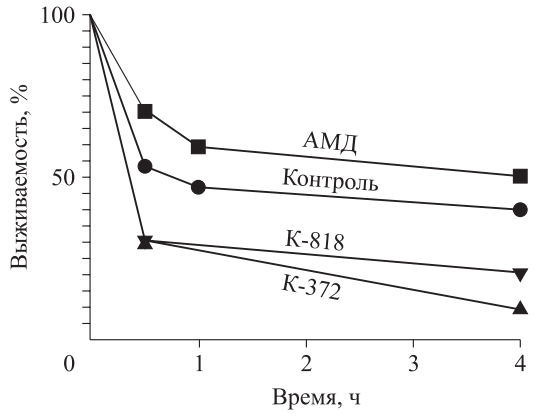


Рис. 5. *Влияние исследуемых агентов на выживаемость животных после введения йохимбина*

Fig. 5. *Effects of the agents on animal survival after yohimbine administration*

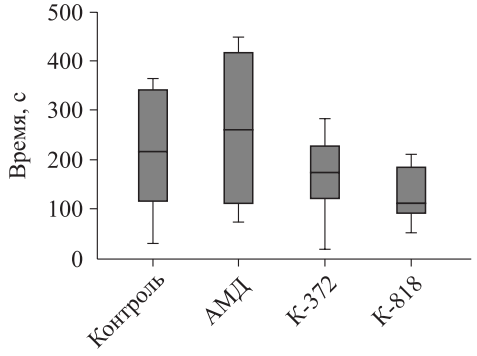


Рис. 6. *Влияние исследуемых агентов на латентный период коразоловых судорог*

Fig. 6. *Effects of the agents on the latency of corazole-induced seizures*

Список литературы / References

1. Zhu J., Cui Y., Zhang J., Yan R., Su D., Zhao D., Wang A., Feng T. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2024;5(7):464–479. doi: 10.1016/S2666-7568(24)00094-1

2. Ramesh S., Arachchige A.S.P.M. Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. *AIMS Neurosci*. 2023;10(3):200. doi: 10.3934/Neuroscience.2023017.

3. Jing X.Z., Yuan X.Z., Luo X., Zhang S.Y., Wang X.P. An update on nondopaminergic treatments for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Curr. Neuropharmacol*. 2023;21(8):1806–1826. doi: 10.2174/1570159X20666220222150811

4. Silva A.B.R.L., de Oliveira R.W.G., Diógenes G.P., de Castro Aguiar M.F., Sallem C.C., Lima M.P.P., de Albuquerque Filho L.B., de Medeiros S.D.P., de Mendonça L.L.P., de Santiago Filho P.C. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art. *Ageing Res. Rev*. 2023;84:101834. doi: 10.1016/j.arr.2022.101834

5. Almohmadi N.H., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Albuhadily A.K., Abdelaziz A.M., Jabir M.S., Alexiou A., Papadakis M., Batiha G.E.-S. Glutamatergic dysfunction in neurodegenerative diseases focusing on Parkinson's disease: Role of glutamate modulators. *Brain Res. Bull.* 2025:111349. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111349

6. Пилипович А., Голубев В. Амантадины: опыт применения при болезни Паркинсона. *Мед. сов.* 2016;(11):52–56. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-52-56

Pilipovich A., Golubev V. Amantadines: Experience in the treatment of Parkinson's disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(11):52–56. [In Russian] doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-52-56

7. Rascol O., Fabbri M., Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1048–1056. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0

8. Crosby N.J., Deane K., Clarke C.E. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003(1). doi: 10.1002/14651858.CD003468.

9. Ide N., Hosoya Y., Yamamoto M., Shigeno A., Obayashi M., Asada K., Matsushima S. Central nervous system adverse reactions to amantadine intoxication: a case report and analysis of JADER. *In Vivo*. 2024;38(4):2090–2096. doi: 10.21873/invivo.13669

10. Сорокина И.В., Мешкова Ю.В., Айдагулова С.В., Толстикова Т.Г., Пономарев К.Ю., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Противовоспалительная и анальгетическая активность азаадамантанов – аналогов амантадина. *Химия в интересах устойчив. развития.* 2023;31:712–717. doi: 10.15372/KhUR2023518

Sorokina I.V., Meshkova Yu.V., Aydagulova S.V., Tolstikova T.G., Ponomarev K.Yu., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Anti-inflammatory and analgesic activity of azaadamantanes – analogues of amantadine. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razviti-*

ya = Chemistry for Sustainable Development. 2023;31: 692–697. doi: 10.15372/CSD2023518

11. Суслов Е.В., Пономарев К.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Азаадамантаны – новый перспективный каркасный блок для медицинской химии и фармакологии. *Биоорган. химия.* 2021;47(6):659–682. doi: 10.31857/s0132342321060233.

Suslov E.V., Ponomarev K.Yu., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Azaadamantanes, a New Promising Scaffold for Medical Chemistry. *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2021; 47: 1133–1154. doi: 10.1134/S1068162021060236

12. Jackson-Lewis V., Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat. Protoc.* 2007;2(1):141–151. doi: 10.1038/nprot.2006.342

13. Миронов А., Бунатян Н., Васильев А. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Mironov A., Bunatjan N., Vasil'ev A. Guidelines for conducting clinical trials of medicines. M.: Grifi K, 2012. 944 p. [In Russian]

14. Lapin I. Adrenergic nonspecific potentiation of yohimbine toxicity in mice by antidepressants and related drugs and antiyohimbine action of antiadrenergic and serotonergic drugs. *Psychopharmacology (Berl.).*1980;70(2):179–185. doi: 10.1007/BF00435311

15. Tyler M.W., Zaldivar-Diez J., Haggarty S.J. Classics in chemical neuroscience: haloperidol. *ACS Chem. Neurosci*. 2017;8(3):444–453. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00018

16. Капица И., Кокшенев И., Вальдман Е., Воронина Т. Изучение эффектов инъекционной формы гимантана на экспериментальных моделях паркинсонического синдрома. *Фармакокинет. и фармакодинам.* 2012;(2):10–16.

Kapitsa I., Kokshenev I., Val'dman E., Voronina T. Study of the effects of the injectable form of gimantane on experimental models of Parkinson's syndrome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2012;(2):10–16. [In Russian]

17. Swann A.C., Lijffijt M., Lane S.D., Cox B., Steinberg J.L., Moeller F.G. Norepinephrine and impulsivity: effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013;229(1):83–94. doi: 10.1007/s00213-013-3088-7

18. Chai A. Pleiotropic neurotransmitters: neurotransmitter-receptor crosstalk regulates excitation-inhibition balance in social brain functions and pathologies. *Front. Neurosci*. 2025;19:1552145. doi: 10.3389/fnins.2025.1552145

Сведения об авторах:

Питухин Максим Павлович, ORCID: 0009-0003-5966-2076, e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru
Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru
Пономарев Константин Юрьевич, к.х.н., ORCID: 0000-0002-8324-4208, e-mail: ponomarev@nioch.nsc.ru
Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru
Суслов Евгений Владимирович, к.х.н., ORCID: 0000-0003-0988-0502, e-mail: suslov@nioch.nsc.ru
Волчо Константин Петрович, д.х.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-4083-9324, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Information about the authors:

Maksim P. Pitukhin, ORCID: 0009-0003-5966-2076, e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru
Irina V. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru
Svetlana V. Aydagulova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru
Konstantin Yu. Ponomarev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-8324-4208, e-mail: ponomarev@nioch.nsc.ru
Ksenia N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Tatiana G. Tolstikova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru
Evgenii V. Suslov, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-0988-0502, e-mail: suslov@nioch.nsc.ru
Konstantin P. Volcho, doctor of chemical sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0002-4083-9324, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025
После доработки 21.09.2025
Принята к публикации 15.01.2025

Received 01.09.2025
Revision received 21.09.2025
Accepted 15.01.2025

УДК 616.832-004.2 DOI: 10.18699/SSMJ20260111
Оригинальное исследование / Research article

Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике вторично-прогрессирующего рассеянного склероза

А.И. Прокаева[1, 2], М.Ю. Зубкова[1, 3], И.Е. Архипов[1, 3], Д.С. Коробко[1, 2, 3], Н.А. Малкова[1, 2, 3], А.Ж. Фурсова[1, 3], А.А. Тулупов[2, 4]

[1] Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

[2] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

[3] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

[4] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Цель исследования – оценить структурные изменения сетчатки у пациентов с ремиттирующим (РРС) и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС) в динамике и проанализировать их связь с прогрессированием неврологических нарушений. **Материал и методы.** Проанализированы клинические данные (EDSS, T25FW, 9-HPT, SDMT) и результаты оптической когерентной томографии (ОКТ) (средняя толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя (cpGCL+IPL); средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (cpRNFL)) пациентов с РРС и ВПРС (42 женщины, 19 мужчин; возраст 46,20 ± 9,49 года) в динамике с интервалом 12,87 ± 1,25 мес. Проведено сравнение показателей по группам в зависимости от степени инвалидизации (группа 1 – EDSS 0–2,0 балла (б), группа 2 – EDSS 2,5–3,5 б, группа 3 – EDSS 4 б и более), а также в зависимости от наличия хотя бы одного из признаков прогрессирования (увеличение EDSS на 0,5–1,0 б, T25WT/9HPT на 20 % и более, уменьшение SDMT на 4 б/10 % и более). **Результаты и их обсуждение.** Уровень EDSS за период наблюдения значительно не изменился (p = 0,451), однако у 45,2 % пациентов имели место признаки прогрессирования по результатам T25WT/9HPT/SDMT. Скорость выполнения T25WT снижалась более выраженно в группах 2 и 3 (p < 0,001), в остальном значимых различий между группами не достигнуто. В отношении cpGCL+IPL и cpRNFL выявлены различия между группами 1 и 3 (p = 0,007 и p = 0,016 соответственно): годовое изменение cpGCL+IPL в группе 1 составило –0,58 [–1,00; –0,17] мкм, в группе 3 – –3,00 [–3,33; –1,25] мкм; годовое изменение cpRNFL в группе 1 равнялось –0,62 [–1,75; 0,75] мкм, в группе 3 – –2,38 [–3,25; –1,88] мкм. Кроме того, годовое снижение cpGCL+IPL и cpRNFL было более выраженным в группе пациентов, имеющих признаки прогрессирования (–1,54 [–3,00; –0,46] и –2,31 [–4,69; –1,25] мкм соответственно), что значительно превышало данные показатели у стабильных пациентов (–0,83 [–1,50; –0,25] и –0,75 [–1,88; 0,50] мкм соответственно), различия были статистически значимыми (p = 0,018 и p = 0,003 соответственно). Прогрессирование прогнозировалось при снижении cpGCL+IPL>1,17 мкм/год (чувствительность 64,3 %; специфичность 66,7 %), cpRNFL>1,125 мкм/год (соответственно 78,6 и 63,6 %). **Заключение.** Накопление неврологического дефицита имеет место даже в отсутствие изменения EDSS, при этом нейродегенеративный процесс протекает активнее у пациентов, имеющих больший уровень инвалидизации и длительность болезни. Годовое снижение cpGCL+IPL и cpRNFL по результатам ОКТ может быть рассмотрено в качестве предиктора прогрессирования РС.

Ключевые слова: вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, прогрессирование инвалидизации, оптическая когерентная томография, нейродегенеративный процесс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

Автор для переписки. Прокаева А.И., e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Для цитирования. Прокаева А.И., Зубкова М.Ю., Архипов И.Е., Коробко Д.С., Малкова Н.А., Фурсова А.Ж., Тулупов А.А. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. Сиб. науч. мед. ж. 2026;46(1):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20260111

Optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis

A.I. Prokaeva[1, 2], M.Yu. Zubkova[1, 3], I.E. Arkhipov[1, 3], D.S. Korobko[1, 2, 3], N.A. Malkova[1, 2, 3], A.Zh. Fursova[1, 3], A.A. Tulupov[2, 4]

[1] State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

[2] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

[3] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

[4] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Objective. To evaluate structural retinal changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) over time and to analyze their association with the progression of neurological impairment. **Material and methods.** Clinical data (EDSS, T25FW, 9-HPT, SDMT) and optical coherence tomography (OCT) results (average thickness of the ganglion cell and inner plexiform layer [avgGCL+IPL]; average thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer [avgRNFL]) were analyzed in patients with RRMS and SPMS (42 women, 19 men; age 46.20 ± 9.49 years) over a follow-up period of 12.87 ± 1.25 months. Comparisons were performed between groups stratified by disability level (Group 1: EDSS 0–2.0, Group 2: EDSS 2.5–3.5, Group 3: EDSS ≥4.0), as well as by the presence of at least one sign of progression (increase in EDSS by 0.5–1.0, ≥20 % worsening in T25FW/9HPT, or ≥4-point/10 % decrease in SDMT). **Results and discussion.** EDSS did not change significantly during follow-up (p = 0.451); however, 45.2 % of patients demonstrated signs of progression according to T25FW/9HPT/SDMT. T25FW performance worsened more markedly in Groups 2 and 3 ($p < 0.001$), while no significant differences were observed between groups in other measures. Statistically significant differences in avgGCL+IPL and avgRNFL were found between Groups 1 and 3 (p = 0.007 and p = 0.016, respectively). Annual avgGCL+IPL change was −0.58 [−1.00; −0.17] μm in Group 1 vs. −3.00 [−3.33; −1.25] μm in Group 3; annual avgRNFL change was −0.62 [−1.75; 0.75] μm in Group 1 vs. −2.38 [−3.25; −1.88] μm in Group 3. Moreover, annual reductions in avgGCL+IPL and avgRNFL were greater in patients with progression (−1.54 [−3.00; −0.46] and −2.31 [−4.69; −1.25] μm, respectively) compared with stable patients (−0.83 [−1.50; −0.25] and −0.75 [−1.88; 0.50] μm, respectively), with statistically significant differences (p = 0.018 and p = 0.003, respectively). Progression was predicted by avgGCL+IPL loss >1.17 μm/year (sensitivity 64.3 %; specificity 66.7 %) and avgRNFL loss >1.125 μm/year (78.6 and 63.6 %, respectively). **Conclusions.** Accumulation of neurological deficits occurs even in the absence of EDSS changes, while the neurodegenerative process is more active in patients with greater disability and longer disease duration. Annual thinning of avgGCL+IPL and avgRNFL on OCT may serve as a predictor of MS progression.

Key words: secondary progressive multiple sclerosis, disability progression, optical coherence tomography, neurodegenerative process.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377).

Correspondence author. Prokaeva A.I., e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Citation. Prokaeva A.I., Zubkova M.Yu., Arkhipov I.E., Korobko D.S., Malkova N.A., Fursova A.Zh., Tulupov A.A. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):128–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260111

Введение

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – тип течения, возникающий после периода ремиттирующего рассеянного склероза (РРС), характеризующийся наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, не связанного с обострениями [1]. У каждого второго больного РРС тип течения меняется на ВПРС через 15 лет болезни, а через 30 лет прогрессирование наблюдается у 2/3 пациентов, что проявляется неуклонным нарастанием неврологического дефицита [2]. Таким образом, при отсутствии адекватного современного лечения в среднем через 10 лет до 50 % пациентов имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50 % ограничены в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет возникают проблемы в самообслуживании [3]. Однако в реальной клинической практике не всегда удается четко установить момент перехода РРС в ВПРС; диагностика ВПРС нередко затягивается, что ведет к несвоевременной коррекции терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС). По этой причине период перехода в ВПРС является так называемым «периодом неопределенности» [4].

Наиболее распространенным инструментом оценки состояния пациентов с РС, позволяющим объективизировать выраженность симптомов и оценить динамику состояния, является расширенная шкала оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [5]. На основании увеличения балла *(б)* EDSS может быть установлено подтвержденное прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений (по сравнению с исходным уровнем), которое не было связано с перенесенным обострением. При этом должно быть зарегистрировано увеличение показателя EDSS на 1,5 б при исходном значении EDSS 0 б, на 1 б при исходном значении от 1 до 5,5 б и на 0,5 б при исходном значении EDSS 6 б и более. Самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 мес., но более достоверным и важным для рутинной практики считается подтверждение прогрессирования инвалидизации через 6 мес. [6].

В то же время оценка инвалидизации по EDSS имеет свои ограничения. Например, в рамках данной шкалы ключевая роль отводится функции ходьбы, особенно при уровне инвалидизации 4 б и более. Кроме того, EDSS имеет низкую чувствительность к ухудшению функции верхних конечностей и когнитивной функции, а также не позволяет оценить утомляемость и снижение толерантности к физическим нагрузкам, хотя данные симптомы нередко являются признаками, позволяющими заподозрить ВПРС у длительно болеющих пациентов [7, 8]. Важно отметить, что инвалидизация вследствие ВПРС является значительным социально-экономическим бременем. Согласно исследованиям, проведенным в странах Европы, ВПРС ассоциирован со значительно более высокими затратами на пациента в год по сравнению как с РРС, так и с другими более распространенными хроническими заболеваниями [9–12].

Таким образом, несмотря на важность предотвращения инвалидизации пациентов, на сегодняшний день диагноз ВПРС устанавливается на основании необратимо накопленного неврологического дефицита, что делает вопрос выявления ранних маркеров прогрессирования заболевания чрезвычайно актуальным. В качестве вспомогательных методов диагностики ВПРС могут быть рассмотрены такие инструменты, как T25FW (определение скорости прохождения пациентом дистанции 25 футов) и 9-HPT (оценка времени, за которое пациент устанавливает девять колышков в отверстия, а затем убирает их). Показано, что оценка EDSS-Plus (EDSS + T25FW + 9-HPT) в 2 раза чувствительнее в отношении выявления прогрессирования инвалидизации, чем изолированная оценка EDSS [13]. При этом увеличение времени выполнения T25FW или 9-HPT на 20 % и более являлось клинически значимым для оценки прогрессирования [14, 15].

С целью оценки ухудшения основных аспектов когнитивной функции у пациентов с РС разработан краткий тест оценки когнитивных функций у пациентов с рассеянным склерозом (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, BICAMS). В состав BICAMS входят три инструмента: SDMT – тест, оценивающий скорость обработки информации и мыслительных процессов, CVLT-II – тест, оценивающий слухоречевую память, и BVMT-R – тест, оценивающий зрительную память. Перечисленные инструменты имеют высокую чувствительность и специфичность для снижения когнитивной функции при РС [16]. По мнению экспертов, ухудшение показателей на 20 % и более по результатам двух из трех тестов, входящих в состав BICAMS, может свидетельствовать о прогрессировании заболевания [15]. Кроме того, уменьшение количества правильных ответов на 10 %, или 4 балла, по результатам проведенного изолированно SDMT являлось клинически значимым для оценки прогрессирования. При этом результат SDMT коррелировал с длительностью и тяжестью РС [15, 17, 18].

Благодаря расширению возможностей терапии ПИТРС поиск инструментальных и лабораторных маркеров прогрессирования РС стал актуальным вопросом для ученых и клиницистов. Выявлено, что нейродегенеративный процесс при РС затрагивает не только головной и спинной мозг, но и нейрональные структуры сетчатки глаза, которые, учитывая отсутствие миелиновой оболочки, могут служить в качестве его модели [19, 20]. Наиболее современным и информативным методом, позволяющим визуализировать нейрональные слои сетчатки глаза и зрительного нерва, является оптическая когерентная томография (ОКТ) [21]. При РС основное внимание уделяется слою перипапиллярных нервных волокон сетчатки (retinal nerve fiber layer, RNFL), который составляют аксоны ганглиозных клеток, а также комплексу ганглиозного и внутреннего плексиформного слоев (ganglion cell layer + inner plexiform layer, GCL+IPL), состоящему из тел и дендритов ганглиозных клеток. Учитывая истончение этих структур вследствие нейродегенеративного процесса при РС, RNFL и GCL+IPL являются многообещающими маркерами прогрессирования заболевания [22, 23].

Цель исследования – оценить структурные изменения сетчатки у пациентов с РРС и ВПРС в динамике и проанализировать их связь с прогрессированием неврологических нарушений.

Материал и методы

Проспективное исследование выполнено на базе Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, а также офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Всего обследован 61 человек (42 женщины, 19 мужчин; возраст 46,20 ± 9,49 года; 121 глаз) с установленным диагнозом РРС ($n = 46$) и ВПРС ($n = 15$). Все пациенты получали постоянную базисную терапию ПИТРС 1 линии (глатирамера ацетат, интерферон бета-1а, интерферон бета-1б, пегилированный интерферон бета-1а). Критерии исключения: обострение РС (в том числе неврит зрительного нерва) в течение 6 мес. до включения в исследование либо в ходе исследования, наличие других неврологических заболеваний с поражением ЦНС, наличие глазных заболеваний любой этиологии, максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) < 0,01, нарушение прозрачности оптических сред, неспособность получения адекватного качества ОКТ-изображения (оценка качества сканирования < 6/10 или наличие значимого артефакта).

Всем пациентам выполнен неврологический осмотр с определением степени неврологического дефицита по шкале EDSS, а также оценены следующие показатели: T25FW (время прохождения дистанции 7,62 м; вычислялось среднее значение между двумя попытками), 9-HPT (для доминантной и недоминантной руки; вычислялось среднее значение между двумя попытками для каждой руки) и SDMT (учитывалось количество верных ответов).

Пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением рефракции и максимальной корригированной остроты зрения, биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна (с целью выявления критериев исключения), а также выполнена ОКТ на аппарате Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования Macula cube 512 × 128 и Optic disk cube 200 × 200. Оценивали следующие показатели: по протоколу Macula cube 512 × 128 – среднюю толщину cpGCL+IPL, по протоколу Optic disk cube 200 × 200 – среднюю толщину RNFL (cpRNFL) перипапиллярно. Показатели рассчитывались автоматически с помощью встроенного программного обеспечения. Все пациенты обследованы в динамике, интервал между наблюдениями составил 12,87 ± 1,25 мес.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня инвалидизации (группа 1 – EDSS 0–2,0 б, группа 2 – EDSS 2,5–3,5 б, группа 3 – EDSS 4 б и более), а затем – на группы в зависимости от наличия хотя бы одного из признаков прогрессирования (увеличение EDSS на 0,5–1,0 б, T25WT/9HPT на 20 % и более, уменьшение SDMT на 4 б/10 % и более) и отсутствия таковых. В первом случае группы были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин, но различались по возрасту и длительности болезни (что принято допустимым в рамках дизайна исследования); во втором случае группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности болезни (таблица).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-го доверительного интервала (95 %

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Clinical and demographic characteristics of patient groups

Показатель	Группа по уровню EDSS			*p*	Группа по наличию признаков прогрессирования		*p*
	Группа 1	Группа 2	Группа 3		Отсутствие	Наличие	
Мужчины/женщины, *n* (%)	8/17 (32,0/68,0)	8/15 (34,8/65,2)	3/10 (23,1/76,9)	0,761	8/26 (23,5/76,5)	11/16 (40,7/59,3)	0,174
Возраст, лет	38,00 [33,00; 48,00]	48,00 [41,50; 53,00]	53,00 [49,00; 54,00]	< 0,001 p_{1-2} = 0,012 p_{1-3} = 0,001	44,97 (10,46)	47,74 (8,05)	0,261
Длительность болезни, лет	9,00 [5,00; 16,00]	17,00 [12,00; 24,50]	19,00 [14,00; 23,00]	0,002 p_{1-2} = 0,008 p_{1-3} = 0,009	12,50 [8,25; 17,75]	19,00 [9,50; 23,50]	0,282
РРС/ВПРС, *n* (%)	25/0 (100,0/0,0)	19/4 (82,6/17,4)	2/11 (15,4/84,6)	< 0,001 p_{1-2} = 0,029 p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} < 0,001	27/7 (79,4/20,6)	19/8 (70,4/29,6)	0,551
Интервал между наблюдениями, мес.	13,22 ± 1,15	12,62 ± 1,49	12,63 ± 0,82	0,190	13,07 [12,05; 14,27]	12,38 [11,95; 13,41]	0,320

ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей, 95 % ДИ для долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение двух и трех групп по количественному показателю, учитывая несоответствие нормальному распределению, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Краскела – Уоллиса соответственно, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 159 от 16.05.2024).

Результаты

Значение степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов в исследуемой когорте за период наблюдения значительно не изменилось ($p = 0,451$), однако 45,2 % ($n = 28$) пациентов имели признаки прогрессирования по результатам T25WT, 9HPT или SDMT. При этом скорость выполнения T25WT снижалась более выраженно в группах с большим EDSS: для групп 1, 2 и 3 годовое изменение показателя составило –0,02 [–0,42; 0,14], 0,10 [–0,14; 0,35] и 0,68 [0,35; 1,15] соответственно, $p < 0,001$ (тест Краскела – Уоллиса), $p_{1–3} < 0,001$, $p_{2–3} = 0,007$). Годовое изменение результата 9HPT (как для доминантной, так и для недоминантной руки) и SDMT не имело значимых различий между группами 1, 2 и 3 ($p = 0,302$, $p = 0,587$, $p = 0,387$ соответственно).

При анализе групп в зависимости от EDSS в динамике выявлено снижение толщины cpGCL+IPL и cpRNFL. Статистически значимые различия обнаружены между группой 1 и группой 3: годовое изменение cpGCL+IPL в группе 1 составило –0,58 [–1,00; –0,17] мкм, в группе 3 – –3,00 [–3,33; –1,25] мкм ($p = 0,007$) (тест Краскела – Уоллиса), $p_{1–3} = 0,006$ (в группе 2 – –1,50 [–1,71; –0,42]); годовое изменение cpRNFL в группе 1 составило –0,62 [–1,75; 0,75] мкм, в группе 3 – –2,38 [–3,25; –1,88] мкм ($p = 0,016$) (тест Краскела – Уоллиса), $p_{1–3} = 0,020$ (в группе 2 – –2,12 [–3,50; –0,69]).

Таким образом, подтверждено, что нейродегенеративный процесс, в том числе с вовлечением нейрональных структур сетчатки глаза, протекает активнее у пациентов, имеющих больший уровень инвалидизации и большую длительность болезни. И хотя статистической значимости в отношении пациентов из группы 2 не достигнуто, можно отметить тенденцию, в рамках которой истончение слоев сетчатки у них имеет большую выраженность, чем у минимально инвалидизированных больных. Это также свидетельствует о течении нейродегенеративного процесса даже у пациентов с умеренным уровнем инвалидизации, без ограничения проходимой дистанции и в отсутствие подтвержденного прогрессирования.

При анализе групп пациентов в зависимости от наличия признаков прогрессирования по результатам EDSS, T25WT, 9HPT или SDMT годовое снижение и cpGCL+IPL, и cpRLNF было более выраженным в группе с наличием критериев прогрессирования по результатам хотя бы одного из тестов. Годовое снижение cpGCL+IPL и cpRLNF в группе с наличием признаков прогрессирования составило –1,54 [–3,00; –0,46] мкм и –2,31 [–4,69; –1,25] мкм, что превышало данные показатели в группе стабильных пациентов (–0,83 [–1,50; –0,25] мкм и –0,75 [–1,88; 0,50] мкм соответственно); различия были статистически значимыми ($p = 0,018$; $p = 0,003$).

При оценке дискриминационной способности с помощью ROC-анализа установлено, что годовое снижение как cpGCL+IPL (AUC = 0,676; 95 % ДИ 0,542–0,810, $p = 0,018$), так и cpRLNF (AUC = 0,719; 95 % ДИ 0,592–0,846, $p = 0,003$) являлось статистически значимым предиктором прогрессирования неврологического дефицита по результатам EDSS, T25WT, 9HPT или SDMT. Прогрессирование прогнозировалось при снижении cpGCL+IPL более 1,17 мкм в год (чувствительность 64,3 %, специфичность 66,7 %), cpRNFL – более 1,125 мкм в год (соответственно 78,6 и 63,6 %).

Обсуждение

Учитывая важность ранней диагностики прогрессирования РС, оценка неврологического дефицита по EDSS все чаще сопровождается использованием дополнительных инструментов,

таких как T25WT, 9HPT и оценка когнитивной функции. Эти инструменты не только становятся частью комплексной оценки состояния пациентов в рамках клинических исследований, но и фигурируют в составе алгоритмов, рекомендуемых к применению в реальной клинической практике [24]. Так, в настоящем исследования показано, что нарастание неврологического дефицита не сопровождалось изменением балла EDSS у 45,2 % пациентов, в то время как ухудшение функции ходьбы отмечалось даже у лиц, не имеющих ограничения проходимой дистанции (EDSS < 4,0 б), что подчеркивает важность более точной оценки неврологических симптомов.

Нейродегенеративный процесс, лежащий в основе накопления стойкого неврологического дефицита при РС, диффузно распространяется на всю нервную ткань ЦНС. Учитывая отсутствие анатомических барьеров между веществом головного мозга и зрительным нервом, все нейрональные структуры сетчатки глаза оказываются также вовлечены в этот патологический процесс [20], что отражает важность динамической оценки их состояния, в частности толщины GCL+IPL и RNFL, у пациентов с РС. Важность оценки GCL+IPL и RNFL в контексте прогрессирования РС подчеркивает и тот факт, что перенесенный неврит зрительного нерва не влияет на скорость истончения данных слоев сетчатки в дальнейшей перспективе [25–28].

Согласно данным литературы, уменьшение толщины GCL+IPL и RNFL как при одномоментном, так и при динамическом исследовании ассоциировано с увеличением риска прогрессирования по результатам EDSS и дополнительных тестов [29–32]. В проведенном нами исследовании показано, что годовое уменьшение толщины GCL+IPL и RNFL было значительно более выраженным у пациентов, имеющих грубый неврологический дефицит (EDSS 4,0 б и более) и установленный ВПРС, чем у минимально инвалидизированных пациентов с РРС. Кроме того, годовое истончение GCL+IPL и RNFL было более выраженным не только у пациентов с нарастанием балла EDSS, но с ухудшением показателей T25WT, 9HPT или SDMT. Пороговые значения годового снижения толщины GCL+IPL и RNFL, на основании которых отмечено возрастание риска прогрессирования, несколько различаются, по мнению разных авторов. Так, по данным N. Schurz et al., риск нарастания балла EDSS увеличивался в 6 раз при истончении pRNFL > 1,5 мкм в год и в 7 раз при истончении mGCIPL ≥ 1,0 мкм в год [32], в то время как G. Bsteh et al. показали, что истончение pRNFL ≥ 2,0 мкм или mGCIPL > 0,5 мкм в год соответствовали трех- и пятикратному увеличению риска прогрессирования инвалидизации после начала лечения [30]. Результаты нашего исследования в целом согласуются с представленными выше данными – у пациентов с признаками прогрессирования годовое снижение cpGCL+IPL и cpRLNF составило –1,54 [–3,00; –0,46] мкм и –2,31 [–4,69; –1,25] мкм, что превышало величину соответствующих показателей в группе стабильных пациентов, при этом прогрессирование прогнозировалось при снижении cpGCL+IPL и cpRNFL более 1,17 и 1,125 мкм в год соответственно. Недостаточно высокие показатели чувствительности и специфичности, наиболее вероятно, на наш взгляд, обусловлены небольшим размером выборки и ограниченным периодом наблюдения.

Заключение

Скорость истончения cpGCL+IPL и cpRNFL представляет собой многообещающий маркер активности нейродегенеративного процесса в ЦНС и прогрессирования РС. Дальнейшее изучение маркеров прогрессирования будет иметь практическую значимость для прогнозирования, ранней диагностики ВПРС и своевременной коррекции терапии.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1.

Clinical recommendations. Multiple sclerosis. All-Russian Society of Neurologists. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1. [In Russian].

2. Inojosa H., Proschmann U., Akgün K., Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J. Neurol.* 2021;268(4):1210–1221. doi: 10.1007/s00415-019-09489-5

3. Thompson A.J., Baneke P. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) design and editorial support by summers editorial & design graphics by nutmeg productions printed by modern colour solutions; 2013. Available at: www.msif.org

4. Solari A., Giovannetti A.M., Giordano A., Tortorella C., Torri Clerici V., Brichetto G., Granella F., Lugaresi A., Patti F., Salvetti M., Pesci I., Pucci E., Centonze D., Danni M.C., Bonavita S., Ferraro D., Gallo A., Gajofatto A., Nociti V., Grimaldi L., Grobberio M., Lanzillo R., di Giovanni R., Gregori S., Manni A., Pietrolongo E., Bertagnoli S., Ronzoni M., Compagnucci L., Fantozzi R., Allegri B., Arena S., Buscarinu M.C., Sabattini L., Quartuccio M.E., Tsantes E.,

Confaloneri P., Tacchino A., Schiffmann I., Rahn A.C., Kleiter I., Messmer Uccelli M., Barabasch A., Heesen C., The ManTra Project. Conversion to secondary progressive multiple sclerosis: Patient awareness and needs. Results from an online survey in Italy and Germany. *Front. Neurol.* 2019;10:916. doi: 10.3389/fneur.2019.00916

5. Степанова А.Д., Евдошенко Е.П., Шумилина М.В., Коробко Д.С., Барабанова М.А., Аброськина М.В., Василенко А.Ф., Юрченко Ю.Н., Давыдовская М.В. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2023;(1):41–49. doi: 10.17116/medtech20234501141

Stepanova A.D., Evdoshenko E.P., Shumilina M.V., Korobko D.S., Barabanova M.A., Abroskina M.V., Vasilenko A.F., Yurchenko Yu.N., Davydovskaya M.V. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2023;(1):41–49. [In Russian]. doi: 10.17116/medtech20234501141

6. Sharrad D., Chugh P., Slee M., Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2023;78:104899. doi: 10.1016/j.msard.2023.104899

7. Maier S., Barcutean L., Andone S., Manu D., Sarmasan E., Bajko Z., Balasa R. Recent progress in the identification of early transition biomarkers from relapsing-remitting to progressive multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4375. doi: 10.3390/ijms24054375

8. Cadavid D., Tang Y., O'Neill G. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol.* 2010;51(6):321–329.

Cadavid D., Tang Y., O'Neill G. Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis]. *Rev. Neurol.* 2010;51(6):321–329. [In Spain].

9. Purmonen T., Hakkarainen T., Tervomaa M., Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J. Med. Econ.* 2020;23(2):156–165. doi: 10.1080/13696998.2019.1682004

10. Gyllensten H., Kavaliunas A., Murley C., Alexanderson K., Hillert J., Tinghög P., Friberg E. Costs of illness progression for different multiple sclerosis phenotypes: a population-based study in Sweden. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019;5(2):2055217319858383. doi: 10.1177/2055217319858383

11. Tinelli M., Kanavos P., Efthymiadou O., Visintin E., Grimaccia F., Mossman J. Using IMPrESS to guide policy change in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018;24(9):1251–1255. doi: 10.1177/1352458517737388

12. Oreja-Guevara C., Meca-Lallana J.E., Gómez-Estévez I., Ara J.R., Pérez M.Á.H., Gil J.G., Torres A.M.A., de la Fuente B.P., Ramió-Torrentà L., Madueño S.E., Gascón-Giménez F., Casanova B., Martínez-Yélamos S., Valcárcel M.A., Ginés M.L.M., Montero Y.E.B., Real A.M.L., González-Quintanilla V., de Silanes C.L., Martínez-Rodríguez J.E., Costa-Frossard L., Redondo M.G., Fontcuberta A.L., Castellanos-Pinedo F., Merino J.A.G., Fernández C.M., Castillo-Triviño T., Meca-Lallana V., Martínez J.P., Rodríguez-Antigüedad A., González J.M.P., Morales E.A., Molina I.P., Sánchez D.M.S., Varo N.H., Vázquez M.A., Barrios J.M.R., Río J. Economic burden of secondary progressive multiple sclerosis: DISCOVER study. *BMC Health Serv. Res.* 2025;25(1):525. doi: 10.1186/s12913-025-12592-1

13. Cadavid D., Cohen J.A., Freedman M.S., Goldman M.D., Hartung H.P., Havrdova E., Jeffery D., Kapoor R., Miller A., Sellebjerg F., Kinch D., Lee S., Shang S., Mikol D. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2017;23(1):94–105. doi: 10.1177/1352458516638941

14. Bosma L.V., Kragt J.J., Brieva L., Khaleeli Z., Montalban X., Polman C.H., Thompson A.J., Tintoré M., Uitdehaag B.M. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult. Scler.* 2010;16(7):862–867. doi: 10.1177/1352458510370464

15. Sá M.J., Basílio C., Capela C., Cerqueira J.J., Mendes I., Morganho A., Correia de Sá J., Salgado V., Martins Silva A., Vale J., Sousa L. Consensus for the early identification of secondary progressive multiple sclerosis in Portugal: a Delphi Panel. *Acta Med. Port.* 2023;36(3):167–173. doi: 10.20344/amp.18543

16. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S., Hämäläinen P., Hartung H.P., Krupp L., Penner I.K., Reder A.T., Benedict R.H. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* 2012;18(6):891–898. doi: 10.1177/1352458511431076

17. Ntoskou K., Messinis L., Nasios G., Martzoukou M., Makris G., Panagiotopoulos E., Papathanasopoulos P. Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. *Open Neurol. J.* 2018;12:19–30. doi: 10.2174/1874205X01812010019

18. López-Góngora M., Querol L., Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal

sensitivity. *BMC Neurol.* 2015;15:40. doi: 10.1186/s12883-015-0296-2

19. Green A.J., McQuaid S., Hauser S.L., Allen I.V., Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain.* 2010;133(6):1591–1601. doi: 10.1093/brain/awq080

20. Давыдовская М.В., Цысарь М.А., Бойко А.Н., Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Фомин А.В., Гусев Е.И. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе. *Ж. неврол. и психиатрии. 2*012;2(2):47–51.

Davydovskaya M.V., Tsysar' M.A., Boyko A.N., Akopyan V.S., Semenova N.S., Filonenko I.V., Fomin A.V., Gusev E.I. Damage of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.*2012;2(2):47–51. [In Russian].

21. Britze J., Frederiksen J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond.).* 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2

22. Alonso R., Gonzalez-Moron D., Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: a review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;22:77–82. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.007

23. Swinnen S., de Wit D., van Cleemput L., Cassiman C., Dubois B. Optical coherence tomography as a prognostic tool for disability progression in MS: a systematic review. *J. Neurol.* 2023;270(2):1178–1186. doi: 10.1007/s00415-022-11474-4

24. Bastos A., Soares M., Guimarães J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2024;91:105881. doi: 10.1016/j.msard.2024.105881

25. Gabilondo I., Martínez-Lapiscina E.H., Martínez-Heras E., Fraga-Pumar E., Llufriu S., Ortiz S., Bullich S., Sepulveda M., Falcon C., Berenguer J., Saiz A., Sanchez-Dalmau B., Villoslada P. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2014;75(1):98–107. doi: 10.1002/ana.24030

26. Kupersmith M.J., Garvin M.K., Wang J.K., Durbin M., Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult. Scler.* 2016;22(5):641–648. doi: 10.1177/1352458515598020

27. Britze J., Frederiksen J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond.).* 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2

28. Жосткова М.А., Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Акопян В.С. Изменение сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3-летнего периода. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2016;116(10-2):35–41.

Zhostkova M.A., Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Akopyan V.S. The three-year follow-up study of retinal changes in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(10-2):35–41.

29. Martinez-Lapiscina E.H., Arnow S., Wilson J.A., Saidha S., Preiningerova J.L., Oberwahrenbrock T., Brandt A.U., Pablo L.E., Guerrieri S., Gonzalez I., Outteryck O., Mueller A.K., Albrecht P., Chan W., Lukas S., Balk L.J., Fraser C., Frederiksen J.L., Resto J., Frohman T., Cordano C., Zubizarreta I., Andorra M., Sanchez-Dalmau B., Saiz A., Bermel R., Klistorner A., Petzold A., Schippling S., Costello F., Aktas O., Vermersch P., Oreja-Guevara C., Comi G., Leocani L., Garcia-Martin E., Paul F., Havrdova E., Frohman E., Balcer L.J., Green A.J., Calabresi P.A., Villoslada P.; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):574–584. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5

30. Bsteh G., Hegen H., Teuchner B., Berek K., Wurth S., Auer M., di Pauli F., Deisenhammer F., Berger T. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning rate as a biomarker discriminating stable and progressing relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(6):865–871. doi: 10.1111/ene.13897

31. Bsteh G., Berek K., Hegen H., Altmann P., Wurth S., Auer M., Zinganell A., di Pauli F., Rommer P., Leutmezer F., Deisenhammer F., Berger T. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2021;27(5):684–694. doi: 10.1177/1352458520935724

32. Schurz N., Sariaslani L., Altmann P., Leutmezer F., Mitsch C., Pemp B., Rommer P., Zrzavy T., Berger T., Bsteh G. Evaluation of retinal layer thickness parameters as biomarkers in a real-world multiple sclerosis cohort. *Eye Brain.* 2021;13:59–69. doi: 10.2147/EB.S295610

Сведения об авторах:

Прокаева Анна Ивановна, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Зубкова Маргарита Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3071-3285, e-mail: zubkova_margarita94@mail.ru
Архипов Иван Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., ORCID 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Малкова Надежда Алексеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru
Фурсова Анжелла Жановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Anna I. Prokaeva, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Margarita Yu. Zubkova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3071-3285, e-mail: zubkova_margarita94@mail.ru
Ivan E. Arkhipov, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Denis S. Korobko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Nadezhda A. Malkova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru
Anzhella Zh. Fursova, doctor of medical sciences, professor, ORCID 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 23.09.2025
После доработки 09.12.2025
Принята к публикации 21.01.2026

Received 23.09.2025
Revision received 09.12.2025
Accepted 21.01

УДК 616-058.1:616-073.759:616.8 DOI: 10.18699/SSMJ20260112
Оригинальное исследование / Research article

Т2*-картирование головного мозга плода: проблемы и пути их решения

А.А. Савелов[1], А.М. Горностаева[1], К.А. Параскун[1, 2], В.Д. Абрамова[1, 2], А.М. Коростышевская[1]

[1] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Цель исследования – предложить рабочий метод Т2*-релаксометрии белого вещества головного мозга плода с использованием пренатальной МРТ, адаптированный под реальные условия клинической практики и специфические ограничения пренатальной визуализации. **Материал и методы.** Использована многоэховая эхопланарная последовательность для получения серии изображений с разными временами эха за одну задержку дыхания. Для расчета Т2* применен ROI-анализ (region of interest, область интереса) вручную размеченных областей белого вещества с экспоненциальной аппроксимацией сигнала. Методика адаптирована к ограничениям пренатальной МРТ: движению плода, влиянию амниотической жидкости, диэлектрическим искажениям на 3 Тл и необходимости компромисса между разрешением и временем сканирования. **Результаты.** Метод обеспечил воспроизводимые значения Т2* у плодов во II–III триместрах: 182 ± 11 мс на 1,5 Тл и 153 ± 13 мс на 3 Тл, что превышает показатели у взрослых (66,2 ± 2,5 и 51,8 ± 2,9 мс соответственно). Согласие между двумя методами расчета Т2* оказалось высоким (внутриклассовый коэффициент корреляции 0,955, $p < 0{,}0001$). Метод перспективен для оценки гипоксии у плода. **Заключение.** При правильной настройке сканирования и постобработки Т2*-релаксометрия может быть успешно применена в пренатальной МРТ. Предложенные решения преодолевают ключевые ограничения и открывают путь к дальнейшему клиническому и научному использованию метода.

Ключевые слова: пренатальная МРТ, Т2*-релаксометрия, гипоксия мозга плода, фантомное моделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00023 (https://rscf.ru/project/25-25-00023/).

Благодарности. Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования Российской Федерации за доступ к МРТ-оборудованию.

Автор для переписки. Савелов А.А., e-mail: as@tomo.nsc.ru

Для цитирования. Савелов А.А., Горностаева А.М., Параскун К.А., Абрамова В.Д., Коростышевская А.М. Т2*-картирование головного мозга плода: проблемы и пути их решения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):138–145. doi: 10.18699/SSMJ20260112

T2*-mapping of the fetal brain: challenges and solutions

A.A. Savelov[1], A.M. Gornostaeva[1], K.A. Paraskun[1, 2], V.D. Abramova[1, 2], A.M. Korostyshevskaya[1]

[1] International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

[2] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Aim of the study was to propose a practical method for T2*-relaxometry of fetal brain white matter using prenatal MRI, adapted to real-world clinical conditions and the specific limitations of prenatal imaging. **Material and Methods.** A multi-echo echo-planar imaging (EPI) sequence was used to acquire a series of images with different echo times within a single breath-hold. T2* values were calculated using ROI (region of interest) analysis of manually annotated white matter regions, with exponential fitting of the signal decay. The method was adapted to the constraints of prenatal MRI, including fetal motion, the influence of amniotic fluid, dielectric artifacts at 3T, and the need to balance resolution with scan time. **Results.** The method yielded reproducible T2* values in fetuses during the second and third trimesters: 182 ± 11 ms at 1.5T and 153 ± 13 ms at 3T, both higher than those in adults (66.2 ± 2.5 and 51.8 ± 2.9 ms, respectively). Agreement between two T2* calculation methods was high (intraclass correlation coefficient 0.955, $p < 0.0001$). The method shows promise for assessing fetal hypoxia. **Conclusions.** With appropriate scanning and post-processing settings, T2*-relaxometry can be successfully applied to prenatal MRI. The proposed solutions overcome key limitations and pave the way to further clinical and research use of the method.

Key words: prenatal MRI, T2*-relaxometry, fetal brain hypoxia, phantom modeling.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (No. 25-25-00023, https://rscf.ru/project/25-25-00023/)

Acknowledgement. Authors acknowledge the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for providing access to MRI equipment.

Correspondence author. Savelov A.A., e-mail: as@tomo.nsc.ru

Citation. Savelov A.A., Gornostaeva A.M., Paraskun K.A., Abramova V.D., Korostyshevskaya A.M. T2*-mapping of the fetal brain: Challenges and solutions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):138–145. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260112

Введение

Гипоксия головного мозга плода — одна из основных причин нарушений развития и неблагоприятных перинатальных исходов. Своевременное ее выявление критически важно для выбора акушерской тактики, однако проблема внутриутробной неинвазивной диагностики гипоксии до сих пор не решена. Известно, что оксигенация плода зависит от состояния фетоплацентарного кровотока, поэтому в настоящий момент косвенными количественными показателями гипоксии плода являются уровень гемоглобина в пуповинной крови и пиковая систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода, определяемая с помощью импульсно-волновой допплерографии [1–5]. По данным разных авторов [6–8], ложноположительные результаты диагностики клинически значимой анемии у плода по данным последнего метода составляют от 9 до 90 %. Более точным, но инвазивным методом определения уровня гемоглобина у плода служит кордоцентез, выполнение которого ограничено узким спектром показаний [9]. К нелучевым методам определения гипоксии плода относится кардиотокография, с помощью которой исследуется вариабельность сердечного ритма. Недостатком этого метода является возможность его использования только на поздних сроках беременности, низкая специфичность относительно повреждений ткани.

Однако следует отметить, что анемия беременной далеко не всегда приводит к внутриутробной гипоксии, особенно головного мозга плода, из-за особенностей системы фетального кровообращения и других компенсаторных механизмов, обеспечивающих стабильность обеспечения мозга кислородом на клеточном и гуморальном уровнях.

Метод T2*-релаксометрии, основанный на BOLD-эффекте, представляет собой неинвазивный и безвредный способ количественной оценки тканевой оксигенации, который может применяться с 18-й недели гестации как дополнение к традиционной структурной МРТ плода. При гипоксии увеличивается содержание дезоксигемоглобина, обладающего парамагнитными свойствами, что усиливает неоднородности магнитного поля, ускоряет поперечную релаксацию и снижает время T2* (T2*-ВР) [10]. Это значение зависит как от степени оксигенации, так и от морфофункциональных свойств ткани [11–15]. Несмотря на потенциал метода, его применение в пренатальной МРТ ограничено малыми размерами мозга, артефактами движения и дыхания, диэлектрическими искажениями при 3 Тл, а также необходимостью компромисса между разрешением и длительностью сканирования.

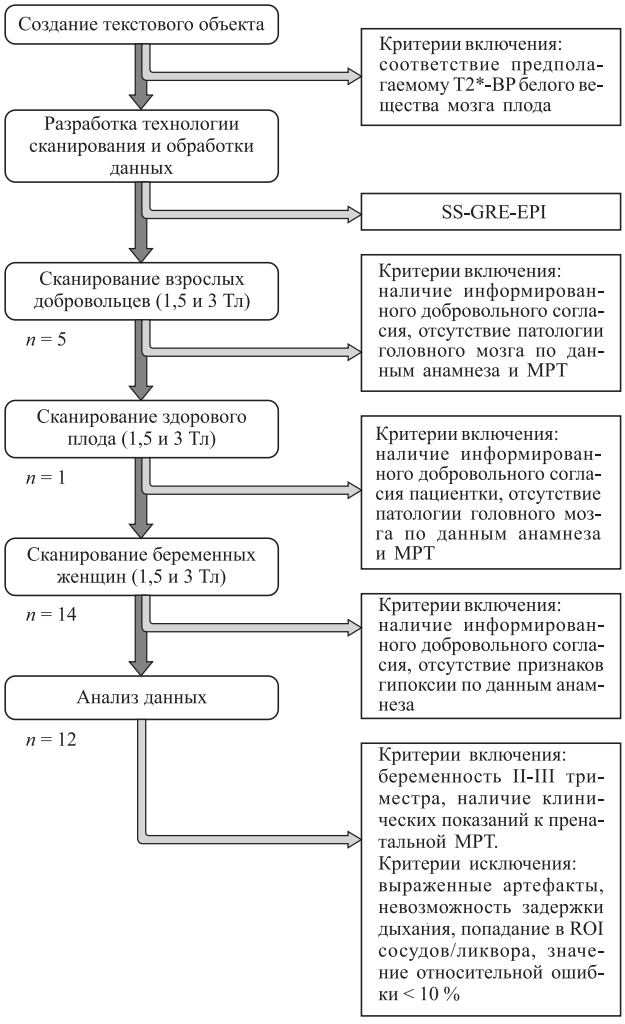


Рис. 1. *Дизайн исследования; single-shot multi-echo GRE EPI – многоэховая последовательность градиентного эха с однократным возбуждением и эхопланарным считыванием*

Fig. 1. *Study design*

Использование множественных TE повышает точность измерения, но удлиняет исследование и повышает чувствительность к артефактам [16–19]. Ранее применялись различные протоколы: от 2 до 16 TE, томографы 0,55–3 Тл, GRE- и EPI-последовательности, ручной ROI-анализ (region of interest, область интереса) и автоматическое картирование с различной степенью коррекции движения [16–18, 20–23]. Однако единая, клинически реализуемая методика Т2*-релаксометрии пока не разработана.

Гипоксические расстройства могут возникнуть на любом этапе беременности; применение Т2*-релаксометрии возможно в те же сроки, что и клинической МРТ плода, с 18-й недели гестационного развития. Именно поэтому этот метод может рассматриваться как дополнительный быстрый и безопасный способ сканирования, которым можно дополнить основной протокол структурной клинической МРТ плода в случаях подозрения на гипоксические расстройства любой этиологии.

Целью настоящего исследования послужила разработка и предварительная валидация рабочей методики Т2*-релаксометрии белого вещества головного мозга плода, адаптированной под реальные условия пренатальной МРТ. Предполагалось выявить ключевые ограничения метода, протестировать технические решения по их преодолению и предложить воспроизводимый алгоритм, применимый в будущих клинических и научных исследованиях.

Материал и методы

Измерения проводились в Центре коллективного пользования «Масс-спектрометрические исследования» СО РАН с использованием МР-томографа Ingenia 3,0 Тл (Philips, Нидерланды) с использованием single-shot multi-echo GRE EPI (многоэховая последовательность градиентного эха с однократным возбуждением и эхопланарным считыванием, SS-GRE-EPI). Для разработки методики был создан тестовый объект (фантом), имитирующий релаксационные характеристики белого вещества головного мозга плода. Из протестированных материалов (карбоксиметилцеллюлоза, полиальфаолефин, минеральное масло, агар-агар) наилучшие результаты показал 1%-й гель агар-агара. Агар-агар растворяли в горячей воде, доводили до кипения и охлаждали в емкости объемом 200 мл.

Клиническое исследование проведено в Международном томографическом центре СО РАН с одобрения локального этического комитета (протокол № 36 от 29.01.2024); участники дали письменное согласие. Обследованы пять взрослых добровольцев (средний возраст 42 года, от 27 до 55 лет) и один плод (34 неделя гестации) на томографах 1,5 и 3 Тл для оценки воспроизводимости метода. Также проанализированы данные 14 беременных (21–35 неделя гестации), направленных на пренатальную МРТ по клиническим показаниям. В итоговый анализ включены 12 пациенток, удовлетворяющих критериям включения (рис. 1).

Анализ данных проводился на одном аксиальном срезе, вручную размеченном в симметричных зонах белого вещества. Т2* рассчитывали двумя способами: по картам, построенным в программное обеспечение томографа, и с помощью экспоненциальной аппроксимации среднего сигнала в ROI. Перед объединением данных полуша-

рий проверяли распределение на нормальность с помощью теста Шапиро – Уилка и использовали внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC) для оценки согласия между методами. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD).

Результаты

Адаптация и реализация T2-релаксометрии для пренатальной визуализации

T2*-релаксометрия — один из наиболее сложных количественных методов в пренатальной МРТ, что обусловлено сочетанием технических, биологических и методологических ограничений.

Фантомное тестирование и отработка импульсной последовательности. Технические трудности включают неоднородность радиочастотного поля, диэлектрические артефакты, искажения геометрии и затенения, особенно выраженные при использовании томографов 3 Тл у пациенток на поздних сроках беременности. Масштаб артефактов зависит от индукции магнитного поля, особенностей оборудования, импульсной последовательности и телосложения пациентки. Для изолированной оценки этих эффектов был создан фантом с T2*-характеристиками, соответствующими белому веществу головного мозга плода (рис. 2). T2* составило 170 ± 2 мс (1,5 Тл) и 169 ± 4 мс (3 Тл). Воспроизводимость результатов контролировалось повторными измерениями в течение двух недель. Фантом использовался для оптимизации параметров сканирования. Базовой выбрана последовательность SS-GRE-EPI, устойчивая к артефактам и доступная на большинстве томографов. Сканирование одного среза занимало до 10 секунд. Параметры: TE 25–225 мс (шаг 50 мс), толщина среза 3 мм, матрица 100×100, BW 2856 Гц, FA 90°, FOV 25–35 см². Направление фазового кодирования и подавление жира (SPIR) подбирались индивидуально. Фантомные испытания позволили изолированно оценить технические параметры и исключить влияние биологических факторов.

Применение метода при сканировании плодов: условия и ограничения. Пренатальная T2*-релаксометрия сопровождается биологическими ограничениями, связанными с анатомо-физиологическими особенностями плода и матери: высокая подвижность (особенно на ранних сроках), малые размеры мозга, большой объем амниотической жидкости и близость подвижных материнских структур (кишечник, матка). Эти факторы вызывают артефакты движения, неоднородность сигнала и снижают воспроизводимость. Существенную роль играют вариации в положении головы плода, гестационном сроке и телосложении беременной. Для повышения качества изображений необходимо обеспечить физический и психологический комфорт пациентки. Оптимальные положения: на спине (либо на левом боку в III триместре), с направлением «ногами вперед». Используются катушки dS Torso и встроенные катушки стола; переднюю катушку фиксируют над головой плода без давления на живот. Съемка T2*-последовательностей проводится в аксиальной плоскости, согласованной с остальными срезами. При изменении положения плода возможна повторная съемка с перепозиционированием плоскости. При выраженных артефактах от материнских структур может потребоваться дублирование сканирования с изменением направления фазового кодирования.

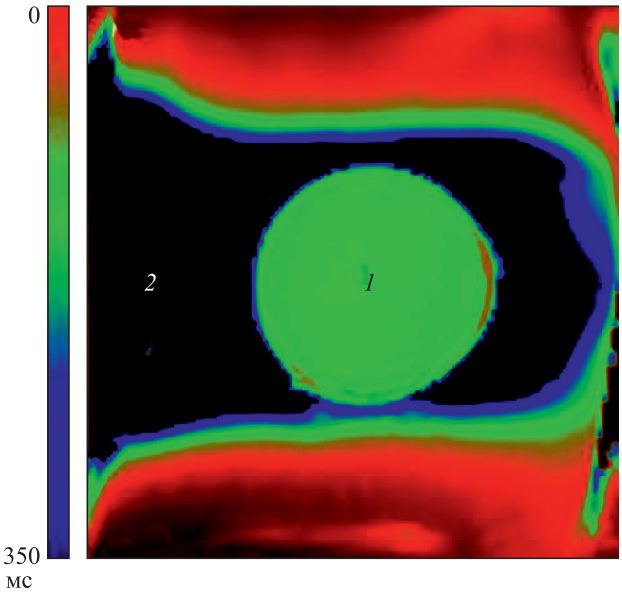


Рис. 2. *T2*-карта фантома (1) в кювете с водой (2). Значения T2* ВР фантома соответствуют T2*-ВР мозга плода. Карта создана с помощью программы MRmap, цветовая шкала слева (T2*-ВР в мс)*

Fig. 2. *T2* map of the phantom (1) placed in a water-filled container (2) and surrounded by air (3). The T2* relaxation values of the phantom correspond to those of the fetal brain. The map was generated using the MRmap software; the color scale on the left represents T2* relaxation time in milliseconds*

Постобработка изображений: стратегия анализа и количественная оценка. Постобра-

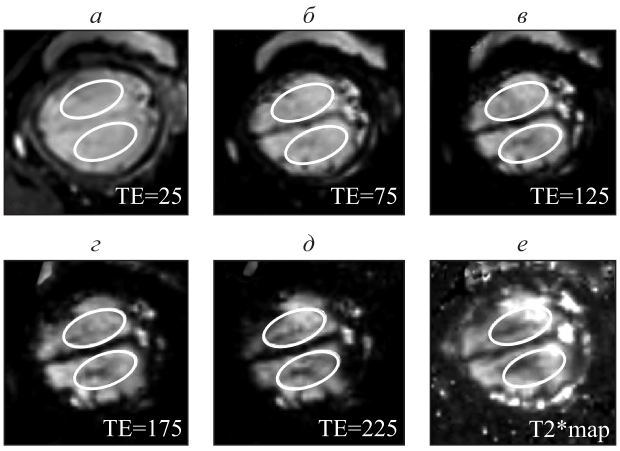


Рис. 3. *T2*-взвешенные изображения полушарий головного мозга плода с различными значениями TE (мс), полученными на томографе 3 Тл (а–д), T2*map – карта этого же среза головного мозга*

Fig. 3. *T2*-weighted images of the fetal brain hemispheres acquired with different echo times (TE, ms) using a 3T MRI scanner (a–d), and the corresponding T2* – map of the same brain slice*

ботка T2*-изображений в пренатальной МРТ требует стандартизации этапов: выделения ROI, анализа сигнала и расчета экспоненциальной регрессии. Методологические трудности связаны с малыми размерами мозга, низким разрешением и необходимостью исключать сосуды и ликвор. Остается нерешенным вопрос: анализировать по исходным изображениям или по готовым T2*-картам. На фантоме ROI размещались по центру. В клинических данных зоны интереса вручную выделяли симметрично в белом веществе над боковыми желудочками (площадь около 7 см²) (рис. 3). Разметка выполнялась на изображении с максимальным TE для лучшего исключения сосудов, затем ROI копировались на другие эхосрезы. Средние значения сигнала при разных TE использовались для расчета T2* по формуле: $SI = A \cdot \exp(-TE/T2^*)$, где SI – интенсивность сигнала, A – амплитуда, TE – время эха, T2* – время релаксации.

Расчет выполнялся в таблицах через функцию logest(), с оценкой стандартной ошибки. Значения с относительной ошибкой >10 % исключались из анализа (рис. 4). Автоматическое построение T2*-карт упрощает анализ, но сохраняет проблемы выбора ROI. При работе с исходными изображениями сигнал усредняется в ROI, затем строится модель. При картировании сначала рассчитывается попиксельная T2*-карта,

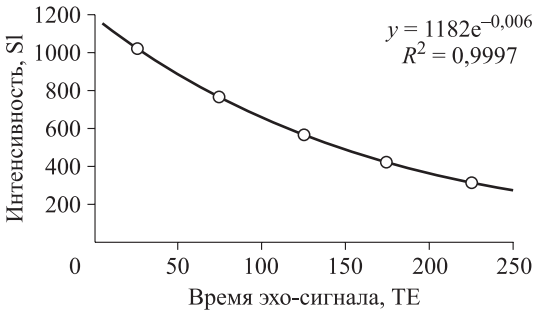


Рис. 4. *Затухание сигнала в ROI на пяти исходных фантомных эхо-изображениях. Линия на графике представляет собой классическую моноэкспоненциальную аппроксимацию*

Fig. 4. *Signal decay in the ROI across five original phantom echo images. The line on the graph represents a classical mono-exponential fit*

на которой затем выделяют ROI и получают среднее значение

Подтверждение воспроизводимости и устойчивости метода

Значения T2*-ВР у пяти взрослых добровольцев и одного плода составили соответственно 66,24 ± 2,5 и 182 ± 11 мс на 1,5 Тл и 51,75 ± 2,9 и 153 ± 13 мс на 3 Тл (рис. 5). Значения T2*-релаксации, полученные из симметричных областей правого и левого полушарий головного мозга у плодов при использовании авторского алгоритма и алгоритма от производителя, статистически значимо не различались ($p = 0{,}314$, парный t-критерий), что позволило использовать их среднее значение в дальнейших анализах. Нормальность распределений значений в каждом полушарии подтверждена критерием Шапиро–Уилка ($p = 0{,}816$ для левого и $p = 0{,}226$ для правого полушария). Сравнение результатов экспоненциальной регрессии ROI и автоматического картирования показало высокое согласие: ICC = 0,955 (95%-й доверительный интервал 0,75–0,99; $p < 0{,}0001$), что соответствует «отличному» уровню (см. рис. 5).

В целом можно констатировать, что поставленные задачи выполнены: протестирован и реализован протокол SS-GRE-EPI с получением T2*-изображений за ≤10 с на срез; подтверждены отличия T2* плода от взрослых; получено высокое согласие между алгоритмами расчета.

Обсуждение

Освоение пренатальной T2*-релаксометрии сопряжено с рядом биологических и технических ограничений, которые были систематизированы в нашем исследовании. Часть проблем решается

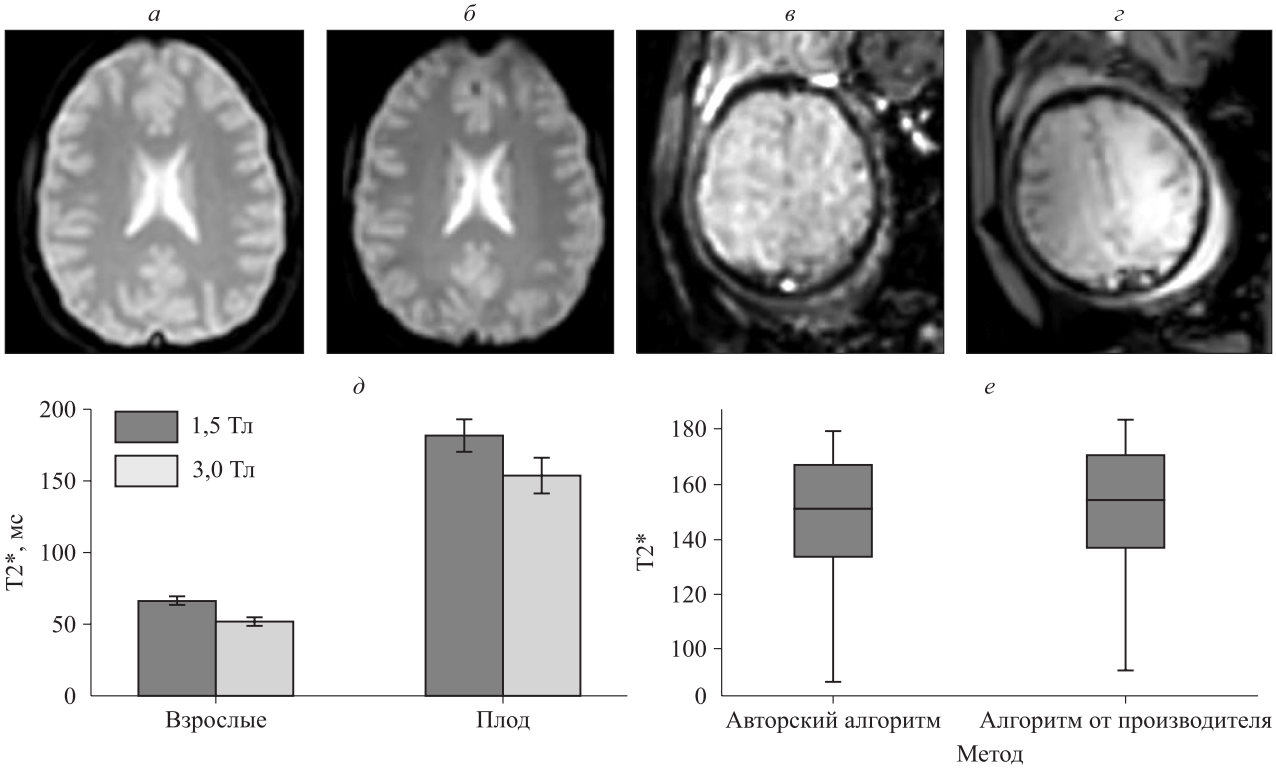


Рис. 5. *T2*-изображения (TE = 25 мс) головного мозга взрослого добровольца (а, б) и плода (в, г) на 1,5 Тл (а, в) и 3 Тл (б, г)*

Fig. 5. *T2* images (TE = 25 ms) of the brain in an adult volunteer (а, б) and a fetus (в, г) acquired at 1.5 T (а, в) and 3 T (б, г)*

стандартными приемами МР-визуализации: сокращением времени сканирования, онлайн-навигацией по ортогональным срезам и обеспечением комфорта беременной. Более серьезные трудности связаны с неоднородностью магнитного поля и артефактами в поле 3 Тл, что требует индивидуальной настройки протоколов и стандартизации анализа данных.

Мы подробно описали преклинический этап с использованием фантома и здоровых добровольцев для получения референсных значений, адаптированных под конкретный сканер. Предложенный нами метод на базе SS-GRE-EPI показал высокую воспроизводимость и устойчивость к артефактам, охватывая всю голову плода и обеспечивая получение изображения в пределах 10 с. Добавление T2*-серии к основному протоколу не увеличивает дискомфорт и не требует отдельного исследования с новым информированным согласием.

Качественный расчет T2* требует стандартизированной постобработки с учетом возможных артефактов. Хотя использование карт T2* упрощает процесс, оно подчиняется тем же принципам размещения ROI. В условиях ограниченного доступа к фирменному программному обеспечению мы реализовали математический подход, дающий сопоставимые результаты, и разработали алгоритм построения T2*-карт с использованием общедоступных инструментов, позволяющий гибко варьировать TE в протоколе.

Проделанная работа является необходимым и трудоемким подготовительным этапом для начала клинических испытаний метода на пациентах с факторами риска внутриутробной гипоксии плода.

Заключение

Разработанная методика T2*-релаксометрии, а также полученные в данном исследовании референсные значения в зависимости от напряженности магнитного поля и гестационного срока (нормированные на фантомные показатели релаксометрии) могут использоваться врачами МРТ для освоения и анализа результатов T2*-релаксометрии при обследовании беременных с высоким риском гипоксии плода. Основываясь на полученных результатах о динамическом сни-

жении Т2*-РВ с увеличением срока гестации, а также на литературных данных о снижении Т2* ВР мозга плода при накоплении дезоксигемоглобина [16–19, 23], мы ожидаем получить новые количественные результаты, которые позволят оценить эффективность метода, его специфичность и чувствительность в определении гипоксических внутриутробных расстройств в различные сроки гестационного развития.

С учетом разработанной технологии сверхбыстрого сканирования исходных изображений, а также подробного описания предложенного метода сбора количественных данных, рекомендовано использовать Т2*-релаксометрию в клиничекой практике как дополнительный количественный метод скрининга у беременных на сроке 24–36 недель при подозрении на хроническую гипоксию, задержку внутриутробного развития плода, врожденного порока сердца, при плацентарных и материнских факторах риска. Таким образом, на базе проведенного исследования и перспективы накопления базы данных об изменчивости Т2*-ВР в зависимости от факторов риска мы получим новый инструмент неинвазивной диагностики гипоксии плода в определенных клинических ситуациях, который будет служить предиктором перинатального исхода и навигатором для определения терапевтической тактики.

Список литературы / References

1. Hussain N.M., O'Halloran M., McDermott B., Elahi M.A. Fetal monitoring technologies for the detection of intrapartum hypoxia – challenges and opportunities. *Biomed. Phys. Eng. Express.* 2024;10(2):022002. doi: 10.1088/2057-1976/ad17a6

2. Юсенко С.Р., Нагорнева С.В., Коган И.Ю. Изменение мозговой гемодинамики плода при задержке его роста. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2024;24(3):36–41. doi: 10.17116/rosakush20242403136

Yusenko S.R., Nagorneva S.V., Kogan I.Yu. Changes in fetal cerebral hemodynamics in fetal growth retardation. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2024;24(3):36–41. [In Russian]. doi:10.17116/rosakush20242403136

3. Лазарева Г.А., Чебышева Е.Л. Роль допплерометрических показателей в оценке церебральной гемодинамики плода. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2021;(5):123. doi:10.17513/spno.31135

Lazareva G.A., Chebysheva E.L. Role of dopplerometric indicators in assessment of fetal cerebral hemodynamics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2021;5:123. [In Russian]. doi:10.17513/spno.31135

4. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L., Rahman F., Zimmerman R., Moise K.J., Jr., Dorman K.F., Ludomirsky A., Gonzalez R., Gomez R., Oz U., Detti L., Copel J.A., Bahado-Singh R., Berry S., Martinez-Poyer J., Blackwell S.C. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N. Engl. J. Med*. 2000;342(1):9–14. doi: 10.1056/NEJM200001063420102

5. Макогон А.В., Андрюшина И.В. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода. *Акушерство и гинекол.* 2012; (1):43–48.

Makogon A.V., Andryushina I.V. Diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2012;(1):43–48. [In Russian].

6. Макогон А.В., Андрюшина И.В. Гемолитическая болезнь плода: мониторинг, лечение плода и родоразрешение. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2018;17(3):45–52. doi: 10.20953/1726-1678-2018-3-45-52

Makogon A.V., Andryushina I.V. Hemolytic disease of the fetus: monitoring, treatment of the fetus and delivery. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(3):45–52. [In Russian]. doi: 10.20953/1726-1678-2018-3-45-52

7. Martinez-Portilla R.J., Lopez-Felix J., Hawkins-Villareal A., Villafan-Bernal J.R., Paz Y.M.F., Figueras F., Borrell A. Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2019;54(6):722–731. doi: 10.1002/uog.20273

8. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A., Dezerega V., Nicolaides K.H. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2004;23(5):432–436. doi: 10.1002/uog.1010

9. Mari G., Norton M.E., Stone J., Berghella V., Sciscione A.C., Tate D., Schenone M.H. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline# 8: the fetus at risk for anemia – diagnosis and management. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015;212(6): 697–710. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.059

10. O'Connor J.P.B., Robinson S.P., Waterton J.C. Imaging tumour hypoxia with oxygen-enhanced MRI and BOLD MRI. *Br. J. Radiol.* 2019;92(1096):20180642. doi: 10.1259/bjr.20180642

11. Vu C., Chai Y., Coloigner J., Nederveen A.J., Borzage M., Bush A., Wood J.C. Quantitative perfusion mapping with induced transient hypoxia using BOLD MRI. *Magn. Reson. Med.* 2021;85(1):168–181. doi: 10.1002/mrm.28422

12. Sayin E.S., Schulman J., Poublanc J., Levine H.T., Raghavan L.V., Uludag K., Duffin J., Fisher J.A., Mikulis D.J., Sobczyk O. Investigations of hypoxia-induced deoxyhemoglobin as a contrast agent

for cerebral perfusion imaging. *Hum. Brain Mapp*. 2023;44(3):1019–1029. doi:10.1002/hbm.2613

13. Bottomley P.A., Hardy C.J., Argersinger R.E., Allen-Moore G. A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: are T1 and T2 diagnostic? *Med. Phys.* 1987;14(1):1–37. doi:10.1118/1.596111

14. Chavhan G.B., Babyn P.S., Thomas B., Shroff M.M., Haacke E.M. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics.* 2009;29(5):1433–1449. doi:10.1148/rg.295095034

15. Cameron I.L., Ord V.A., Fullerton G.D. Characterization of proton NMR relaxation times in normal and pathological tissues by correlation with other tissue parameters. *Magn. Reson. Imaging.* 1984;2(2):97–106. doi:10.1016/0730-725X(84)90063-8

16. Vasylechko S., Malamateniou C., Nunes R.G., Fox M., Allsop J., Rutherford M., Rueckert D., Hajnal J.V. T2* relaxometry of fetal brain at 1.5 Tesla using a motion tolerant method. *Magn. Reson. Med.* 2015;73(5):1795–1802. doi: 10.1002/mrm.25299

17. Blazejewska A.I., Seshamani S., McKown S.K., Caucutt J.S., Dighe M., Gatenby C., Studholme C. 3D in utero quantification of T2* relaxation times in human fetal brain tissues for age optimized structural and functional MRI. *Magn. Reson. Med.* 2017;78(3):909–916. doi: 10.1002/mrm.26471

18. Baadsgaard K., Hansen D.N., Peters D.A., Frøkjær J.B., Sinding M., Sørensen A. T2* weighted fetal MRI and the correlation with placental dysfunction. *Placenta*. 2023;131:90–97. doi: 10.1016/j.placenta.2022.12.002

19. Lauridsen M.H., Uldbjerg N., Henriksen T.B., Petersen O.B., Stausbøl-Grøn B., Matthiesen N.B., Peters D.A., Ringgaard S., Hjortdal V.E. Cerebral oxygenation measurements by magnetic resonance imaging in fetuses with and without heart defects. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017;10(11):e006459. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006459

20. Hernando D., Vigen K.K., Shimakawa A., Reeder S.B. R^*_2 mapping in the presence of macroscopic B_0 field variations. *Magn. Reson. Med.* 2012;68(3):830–840. doi: 10.1002/mrm.23306

21. Davis L., Thornburg K.L., Giraud G.D. The effects of anaemia as a programming agent in the fetal heart. *J. Physiol.* 2005;565(Pt. 1):35–41. doi:10.1113/jphysiol.2004.082388

22. Lajous H., Roy C.W., Hilbert T., de Dumast P., Tourbier S., Alemán-Gómez Y., Yerly J., Yu T., Kebiri H., Payette K., Ledoux J.B., Meuli R., Hagmann P., Jakab A., Dunet V., Koob M., Kober T., Stuber M., Bach Cuadra M. A Fetal Brain magnetic resonance Acquisition Numerical phantom (FaBiAN). *Sci. Rep.* 2022;12(1):8682. doi: 10.1038/s41598-022-10335-4

23. Cromb D., Steinweg J., Aviles Verdera J., van Poppel M.P.M., Bonthrone A.F., Lloyd D.F.A., Pushparajah K., Simpson J., Razavi R., Rutherford M., Counsell S.J., Hutter J. T2*-relaxometry MRI to assess third trimester placental and fetal brain oxygenation and placental characteristics in healthy fetuses and fetuses with congenital heart disease. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2025;61(3):1246–1255. doi:10.1002/jmri.29498.

Сведения об авторах:

Савелов Андрей Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru
Горностаева Алена Марковна, ORCID: 0000-0001-9384-1500, e-mail: am.popkova@yandex.ru
Параскун Ксения Алексеевна, ORCID: 0009-0007-7083-3840, e-mail: paraskunksu@yandex.ru
Абрамова Виктория Дмитриевна, ORCID: 0000-0002-3791-7950, e-mail: victoria.d.abramova@gmail.com
Коростышевская Александра Михайловна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0095-8994, e-mail: koro@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Andrey A. Savelov, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru
Alyona M. Gornostaeva, ORCID: 0000-0001-9384-1500, e-mail: am.popkova@yandex.ru
Kseniya A. Paraskun, ORCID: 0009-0007-7083-3840, e-mail: paraskunksu@yandex.ru
Victoria D. Abramova, ORCID: 0000-0002-3791-7950, e-mail: victoria.d.abramova@gmail.com
Alexandra M. Korostyshevskaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0095-8994, e-mail: koro@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 30.07.2025
После доработки 07.11.2025
Принята к публикации 19.12.2025

Received 30.07.2025
Revision received 07.11.2025
Accepted 19.12.2025

УДК 615.038 DOI: 10.18699/SSMJ20260113
Оригинальное исследование / Research article

Проблемы применения технологий искусственного интеллекта в клинических исследованиях лекарственных средств

К.Н. Сорокина[1], Н.Ю. Чернусь[2], В.Ю. Усов[3], А.А. Тулупов[1, 4]

[1] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[2] Институт философии и права СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 8

[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

[4] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Применение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в клинических исследованиях (КИ) лекарственных средств привело к значительному сокращению временных и финансовых затрат на разработку новых лекарственных препаратов. Однако их широкое внедрение сталкивается с рядом нерешенных проблем, связанных с качеством данных, регулированием, этикой и безопасностью. Целью настоящего исследования являлась оценка текущего состояния применения ИИ в КИ и выявление ключевых проблем, препятствующих его повсеместному внедрению. **Результаты и их обсуждение.** Проанализированы ключевые области применения ИИ в КИ: использование больших языковых моделей (TrialGPT, Elsa) для анализа данных, создание цифровых двойников пациентов и синтетического контроля для моделирования КИ, а также предиктивная аналитика для оптимизации дизайна исследований и оценки рисков. Показано, что эти методы позволяют повысить эффективность подбора пациентов, прогнозировать исходы с высоким значением площади под ROC-кривой (до 92,7 %) и ускорить разработку лекарств. Однако выделены серьезные ограничения: зависимость качества моделей от репрезентативности данных, риски, связанные с несовершенством алгоритмов, а также отсутствие специализированного нормативного регулирования и стандартов, в том числе в РФ. Подчеркнуты проблемы конфиденциальности данных, получения информированного согласия и определения ответственности за вред, причиненный в результате использования ИИ. **Заключение.** Широкое применение ИИ для увеличения эффективности и персонализации КИ, его масштабирование требуют решения комплексных регуляторных, юридических и этических вызовов.

Ключевые слова: искусственный интеллект, клинические исследования, машинное обучение, цифровой двойник, синтетический контроль, регулирование, персонализированная медицина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. В части изучения возможностей технологий ИИ в медицине работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

Благодарности. Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию и литературным базам данных.

Автор для переписки. Сорокина К.Н., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Для цитирования. Сорокина К.Н., Чернусь Н.Ю., Усов В.Ю., Тулупов А.А. Проблемы применения технологий искусственного интеллекта в клинических исследованиях лекарственных средств. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):146–155. doi: 10.18699/SSMJ20260113

Problems of using artificial intelligence technologies in clinical drug research

K.N. Sorokina[1], N.Yu. Chernus[2], V.Yu. Usov[3], A.A. Tulupov[1, 4]

[1] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[2] *Institute of Philosophy and Law of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Nikolaeva st., 8.

[3] *Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Reshkunovskaya st., 15

[4] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

The use of artificial intelligence (AI) technologies in clinical trials (CT) of medicines has led to a significant reduction in time and financial costs for the development of new medicines. However, their widespread adoption faces a number of unresolved issues related to data quality, regulation, ethics, and security. The purpose of this study was to assess the current state of AI application in CT and identify key issues hindering its widespread adoption. **Results and discussion.** The key applications of AI in CT are analyzed: the use of large language models (TrialGPT, Elsa) for data analysis, the creation of digital patient counterparts and synthetic controls for CT modeling, as well as predictive analytics to optimize research design and risk assessment. It has been shown that these methods can improve the efficiency of patient selection, predict outcomes with a high area under ROC score (up to 92.7 %), and accelerate drug development. However, serious limitations have been identified: the dependence of the quality of models on the representativeness of data, the risks associated with imperfect algorithms, as well as the lack of specialized regulatory regulation and standards, including in the Russian Federation. The problems of data confidentiality, obtaining informed consent, and determining responsibility for harm caused by the use of AI are highlighted. **Conclusions.** The widespread use of AI to increase the efficiency and personalization of CT, its scaling requires solving complex regulatory, legal and ethical challenges.

Key words: artificial intelligence, clinical research, machine learning, digital twin, synthetic control, regulation, personalized medicine.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. In terms of studying the potential of AI technologies in medicine, the work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377).

Acknowledgments. Authors thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the equipment and literature databases.

Correspondence author. Sorokina K.N., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Citation. Sorokina K.N., Chernus N.Yu., Usov V.Yu., Tulupov A.A. Problems of using artificial intelligence technologies in clinical drug research. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):146–155. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260113

Введение

Применение искусственного интеллекта (ИИ) в разработке лекарственных препаратов растет стремительными темпами, прежде всего за счет возможности анализа больших данных. ИИ может ускорить не только исследования в области разработки новых лекарств, но и процесс обработки большого объема информации, поступающей от пациентов и врачей в ходе клинического исследования (КИ). Последние достижения в этой области привели к значительному сокращению времени и затрат на создание новых лекарственных препаратов посредством более эффективного поиска молекул-кандидатов, более точного учета их взаимодействия с биологическими мишенями и более полного анализа результатов КИ. Применение машинного и глубокого обучения открывает возможности для анализа многомерных данных, выявления скрытых закономерностей и быстрого перехода от доклинических исследований лекарств к клиническому применению персонализированных лекарств.

Для лекарственных препаратов, разработанных с помощью ИИ на доклинической стадии, показатель успешности первой фазы составляет 80–90 % по сравнению со средним показателем по отрасли, составляющим ~40–65 % [1]. ИИ не только сокращает до 1–2 лет разработку лекарств, ускоряя длящийся до 15 лет традиционный процесс, но и позволяет значительно снизить затра-

ты на разработку. Несмотря на внедрение ИИ в КИ, остается нерешенным ряд проблем, включая установление требований к используемым данным, обеспечение их безопасности, что особо необходимо в свете применения генеративного ИИ. Постоянные затраты на развертывание и на поддержание ИИ-инфраструктуры создают экономические барьеры для применения ИИ в области разработки лекарственных средств.

Несмотря на очевидные достоинства применения ИИ в КИ, существует риск того, что получаемые модели могут не учитывать важные особенности и факторы, которые повлияют на результат КИ [2]. Ключевым моментом являются качество и разнообразие обучающих данных, от которых зависит точность и надежность применяемых технологий ИИ. Другой проблемой является то, что в настоящее время не существует стандартов или нормативных правовых актов, регламентирующих применение методов ИИ в КИ лекарственных средств, это касается сохранения конфиденциальности персональных данных, а также получения информированного добровольного согласия на проведение исследования. Внедрение методов ИИ в КИ также потребует серьезных изменений в надлежащей клинических практике (GCP). Поэтому целью данного исследования послужила оценка текущего состояния применения ИИ в КИ лекарственных препаратов, а также выявление основных проблем, препятствующих широкому внедрению ИИ в КИ.

Применение ИИ в КИ лекарственных препаратов

Большие языковые модели (LLM), представляющие собой нейронные сети с множеством параметров и весовых коэффициентов, способны существенно сократить время на сбор научных публикаций, необходимых для доклинической разработки лекарственных препаратов, анализ информации на этапе разработки дизайна КИ, а также составлять шаблоны протоколов и сводные отчеты для регулирующих органов. В 2024 г. в Национальном институте здравоохранения в США разработан ИИ-инструмент TrialGPT6, предназначенный для сопоставления пациентов с соответствующими КИ. Также в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (США) создана большая языковая модель Elsa, использующаяся для ускорения внутренних процессов рассмотрения клинических протоколов. Применение этого инструмента позволило сократить время, необходимое для научного анализа результатов исследований, в том числе обобщения их результатов [3].

Традиционные КИ лекарственных препаратов с внедрением ИИ подверглись изменениям в первую очередь с использованием методов биосимуляции для проведения тестов на медицинских цифровых двойниках пациентов, для оценки реакции организма на новые лекарственные вещества до испытаний на добровольцах [4]. Модели биосимуляции используют алгоритмы ИИ для анализа связей между свойствами лекарственного средства, индивидуальными особенностями пациента (с учетом популяционных эффектов) с целью оптимизации дозировки лекарств, выявления лекарственных взаимодействий и анализа популяционной фармакокинетики. Таким образом, применение медицинских цифровых двойников важно для прогнозирования, профилактики или лечения заболеваний с помощью ИИ, обученного на электронных медицинских картах (ЭМК) и больших наборах биологических данных.

Платформа BIOiSIM компании VeriSIM Life (США) использует ИИ и машинное обучение для имитации воздействия химических веществ как на отдельные органы, так и на системы всего организма. Компания IQVIA создала программу выявления заболеваний на основе данных, которая может оценивать симптомы и характеристики пациента, давать рекомендации по лечению (включая стадию КИ) и направлять пациентов к узким медицинским специалистам [5]. КИ *in silico* (виртуальные клинические испытания с использованием компьютерного моделирования) за рубежом уже официально используются, а компании применяют так называемый внешний контроль, состоящий из ранее полученных данных о здоровье пациентов в цифровом виде, с целью сокращения времени разработки лекарственных препаратов.

В ряде случаев применяются не только цифровые двойники, созданные на основе реальных данных пациентов, но и модельные объекты, полученные путем синтеза из нескольких источников. Исходными данными для подобного «синтетического контроля» являются получаемые из ЭМК или созданные путем экстраполяции существующих данных с использованием ИИ. Ряд компаний, занимающихся КИ, предлагают услуги так называемой «синтетической контрольной группы». Altis Labs использует наборы клинических данных пациентов на основе собственных баз данных, из которых с помощью ИИ можно подобрать пациентов в контрольную группу, соответствующую целям КИ. Например, КИ третьей фазы (совместно с AstraZeneca) MYSTIC по оценке прогрессии распространенного немелкоклеточного рака легкого при химиотерапии с использованием

компьютерной томографии демонстрируют, что IPRO-Δ улучшает прогноз выживаемости по сравнению со стандартным слепым независимым централизованным обзором RECIST 1.1 [6]. Другие компании предоставляют услуги по использованию цифровых двойников для получения прогнозируемых результатов с использованием ИИ для пациентов, которые уже включены в исследование.

Цифровой двойник пациента может моделировать ответ на лечение различными препаратами, количество которых никак не ограничено, тем самым увеличивая вероятность выбора оптимального препарата. Однако для широкого внедрения такой технологии необходимо проводить обучение этих моделей на качественных наборах мультиомных данных, в том числе и с применением популяционных исследований. Несмотря на это, платформа Unlearn.ai получила разрешение Европейского агентства по лекарственным средствам, которое позволяет использовать цифровых двойников в испытаниях второй и третьей фаз КИ, а также соответствует стандартам клинических испытаний FDA [3].

Применение ИИ позволяет достигнуть значительной автоматизации отдельных стадий КИ, в том числе оптимизации дизайна исследования, подбора групп пациентов (в том числе с использованием цифрового следа), а также сбора данных в процессе КИ. В частности, ИИ применяется для сбора информации от пациентов о его состоянии в течение КИ, контроля его приверженности лечению. Путем анализа ЭМК пациентов осуществляется более эффективный подбор пациентов, соответствующих критериям включения в КИ (ConcertAI). В процессе дизайна КИ с использованием ИИ определяется оптимальная дозировка, прогнозируется взаимодействие лекарств и их эффективность на уровне популяции. Кроме того, алгоритмы ИИ позволяют предсказывать развитие заболевания на более ранней стадии, в том числе продромальной (IQVIA) [5].

Примеры применения ИИ в КИ включают AstraZeneca, которая увеличила эффективность химического синтеза за счет использования цифровых технологий на базе ИИ (2019, DeepMatter). Компаниея Takeda использовала ИИ в области редких заболеваний, что привело к изучению доклинических и клинических молекул по более чем шестидесяти различным показаниям и выявлению новых вариантов лечения ряда заболеваний. Компания Saama представила унифицированную SaaS-платформу, объединяющую решения на базе ИИ и машинного обучения для оптимизации КИ, которая обеспечивает комплексный мониторинг испытаний и состояния пациентов, ускоряя процесс коммерциализации лекарственных препаратов [5].

Применение ИИ для снижения рисков в КИ

Методы ИИ позволяют анализировать большие данные (ЭМК, геномные данные, химические вещества, фенотипы) для более точного определения состояний, ассоциированных с повышенным риском проявления побочного действия, и лекарственных взаимодействий лекарственных препаратов (от легкого до тяжелого). Для этого с использованием методов машинного обучения создаются предиктивные модели оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов, что позволяет повысить качество персонализированной терапии. Спектр таких исследований включает анализ результатов, полученных на культурах клеток (предсказание ответа на лекарственное средство [7]), до выживаемости в процессе КИ (в том числе вероятности рецидива заболевания [8, 9]).

Риски в отношении незавершения фазы КИ включают предсказание вероятности получения разрешения на проведение следующей фазы КИ, регистрационного удостоверения, оценку продолжительности КИ [10]. Для оценки риска при КИ преимущественно применяются LLM на основе BART, BERT, inClinico и других инструментов. В целом модели прогнозирования исходов при КИ достигают высокого значения площади под ROC-кривой (показатель качества классификации в машинном обучении), вплоть до 87,4 % [11], а модели прогнозирования перехода на следующую фазу КИ – до 92,7 % [12]. КИ Pathfinder показало, что ИИ может использоваться для удвоения числа пациентов, подходящих для лечения, путем оптимизации критериев включения в КИ [13].

Основные ограничения при предсказании результатов КИ с использованием ИИ включают следующие причины. На качество разрабатываемой большой мультимодальной модели влияет использование нерепрезентативного набора данных вследствие малого количества химических веществ, протестированных в составе лекарственных препаратов, и доступного для обучения ИИ. Другой причиной является несбалансированность выборки, где могут быть преимущественно представлены негативные результаты КИ или пациенты, которые регулярно обращаются к врачам [14]. Использование ретроспективных исследований, в том числе не связанных между собой, и недостаточное количество данных – еще одна существенная причина снижения качества предсказания результатов КИ методами ИИ [15]. Кро-

ме того, критерии исключения пациентов из КИ в связи с обнаруженными побочными реакциями могут значительно варьировать от исследования к исследованию. Применение больших наборов данных может снизить вероятность неудачного исхода КИ за счет выбора более подходящих кандидатов для исследования.

Регулирование применения ИИ в КИ

За рубежом официальные рекомендации по использованию ИИ в КИ ограничены. Вместо этого применяются общие правила, где спонсор исследования должен продемонстрировать государственному органу, осуществляющему контроль за КИ, что технология ИИ надежна, соответствует требованиям GCP. В мае 2023 г. Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (MHRA) опубликовало специальное руководство по сообщению о неблагоприятных инцидентах, связанных с программным обеспечением как медицинским устройством, включая ИИ [16], которое тоже необходимо учитывать при использовании технологий ИИ в ходе КИ. Дополнительно созданы две рабочие группы (SPIRIT-AI и CONSORT-AI) [17], которые разрабатывают руководства для протоколов КИ с использованием ИИ. В применении технологий ИИ в разработке и КИ лекарств использует риск-ориентированный подход к оценке безопасности ИИ. Модели, созданные для КИ, будут проходить комплексную оценку при обосновании их применения, которое должно затем включаться в протокол КИ. ИИ должен быть достоверным и надежным в применении, безопасным, защищенным и устойчивым, поддающимся учету и прозрачным; объяснимым и интерпретируемым, с улучшенной конфиденциальностью, справедливым, с контролируемыми вредоносными предубеждениями. Кроме того, Центр оценки и исследования лекарственных средств (CDER) FDA начал разработку регуляторных решений для внедрения медицинских изделий с поддержкой ИИ [18].

Использование ИИ в КИ несет в себе риск, причем природа и степень этого риска не обязательно могут быть известны в начале исследования. Двойной риск, связанный с клиническими испытаниями и ИИ, зачастую трудно предугадать, в связи с этим большую роль в использовании таких технологий играют не только регулирующие органы, но и комитеты по этике. Для содействия обмену данными должны существовать прозрачные и понятные процедуры запроса персональных данных и доступа к ним при соблюдении принципов этики, заложенных в Конвенции о правах человека и биомедицине [19] и Хельсинкской декларации [20].

Серьезной проблемой считается информирование пациентов о риске, связанных с использованием технологий ИИ, так как они могут не до конца понимать, как работает модель ИИ или как будут использоваться их данные. За рубежом считается, что получить полностью информированное согласие на применение ИИ для лечения пациента может быть сложно, особенно если имеет место автоматизированное принятие решений, которое включает автоматическую обработку персональных данных для оценки состояния здоровья. В Великобритании согласно «Общему регламенту о защите персональных данных» (GDPR) физические лица имеют право отказаться от автоматизированного принятия решений по обработке сведений о здоровье, которое как раз и происходит в процессе применения методов ИИ. В связи с этим Европейский совет по защите данных и Управление медицинских исследований Великобритании (HRA) в Великобритании выразили обеспокоенность по поводу использования согласия в качестве правовой основы для обработки персональных данных пациентов в контексте КИ и предложили спонсорам КИ рассмотреть альтернативную правовую основу.

В случае с ИИ признаются уникальные свойства подобных медицинских программ и устройств, а также и тот факт, что для медицинских устройств с ИИ вред, скорее всего, будет косвенным, например, будет поставлен неправильный или запоздалый диагноз, выбрано неподходящее, запоздалое лечение или отсутствие лечения. В ходе КИ спонсоры должны иметь в рамках протокола четкий план устранения возможных проблем безопасности применения ИИ, а также способ, посредством которого они будут контролироваться и порядок сообщений о них. Системы надзора за действиями ИИ в отношении КИ должны будут адаптироваться к технологиям генеративного ИИ. В настоящее время в ЕС в некоторых странах существуют основания ответственности за причинение вреда при отсутствии вины в отношении вреда, причиненного во время КИ лекарственного препарата. Частью таких оснований может являться применение ИИ. В остальных случаях ответственность необходимо устанавливать в рамках договора на участие в КИ.

Рассматривая возможность использования технологий ИИ в РФ, необходимо отметить, что проведение КИ регламентируется Федеральным законом N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – Федеральный закон № 61-ФЗ) [21] и Решением Совета Евразийской экономиче-

ской комиссии № 79 (далее – Решение ЕЭК № 79) [22]. Ни один их этих нормативно-правовых актов не содержит информации о возможности применения ИИ в КИ. Пункт 1 статьи 41 Федерального закона № 61-ФЗ предписывает заключить договор между организацией, получившей разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения такого исследования, и медицинской организацией, осуществляющей выполнение КИ, который по своей правовой природе является договором возмездного оказания услуг [23]. Согласно ст. 43 Федерального закона N 61-ФЗ устанавливаются права пациентов при участии в КИ. В их основе лежит информация о влиянии лекарственного препарата на организм, об условиях обязательного страхования жизни, здоровья пациента, о гарантиях конфиденциальности его участия в исследовании. Конфиденциальность участника исследования согласно GCP (п. 4.6.3. Решения ЕЭК № 79) обеспечивается путем присвоения индивидуального кода, который, по сути, соответствует процедуре псевдонимизации персональных данных. Все эти особенности необходимо учитывать при использовании технологий ИИ. В свете текущего регулирования видится, что применение технологий ИИ в разработке и испытаниях лекарственных средств прямо не запрещено. Поскольку протокол КИ должен утвердить Минздрав РФ, при выполнении этого условия определенные технологии ИИ можно будет использовать в испытании лекарственных препаратов.

Риски причинения вреда при применении генеративного ИИ значительно повышаются. Текущее законодательство не дает ответ на вопрос, как нужно будет действовать в случае, если в процессе проведения КИ с использованием ИИ будет причинен вред его участнику, или применение методов ИИ приведет к разработке небезопасного лекарственного препарата. Статья 1079 ГК РФ не включает незарегистрированный лекарственный препарат в перечень источников повышенной опасности. Статья 1095 ГК РФ «Основания возмещения вреда, причиненного вследствие недостатков товара, работы или услуги» в этом случае также неприменима. GCP использует подход, в соответствии с которым ответственность или обязанность по возмещению причиненного вреда здоровью или жизни пациента наступает лишь при наличии вины. Из изложенного следует, что ответственность (значит, и основание для выплаты страхового возмещения) наступает лишь при наличии вины причинителя вреда. Установление причинной связи между вредом здоровью или жизни пациента и поведением причинителя вреда происходит посредством судебно-медицинской экспертизы. В GCP предполагается небезопасность лекарственного средства, в отношении которого проводятся КИ, согласно этому устанавливается презумпция причинно-следственной связи между эффектом (эффектами) лекарственного средства и наступившим вредом здоровью или жизни пациента.

В российском законодательстве, в частности, в «Руководстве по проведению клинических испытаний медицинских изделий», утвержденном Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии 25 декабря 2008 г. № 667-ст, регулирующим настоящий вопрос, такие выплаты пациентам в случае причинения вреда в рамках КИ также не предусмотрены. В соответствии со ст. 1095 ГК РФ КИ не подпадают под ее действие, так как являются видом медицинской деятельности. В соответствии со ст. 45 Федерального закона № 61-ФЗ, КИ не относятся к медицинским услугам. Согласно этой статье, вред может быть причинен здоровью лица зарегистрированным лекарственным средством, статья и не рассчитана на применение ее положений к исследователю (клинике) либо к спонсору КИ. В соответствии с п. 6.8.1. Решения ЕЭК № 79 «...спонсор обеспечивает страхование испытуемых и берет на себя судебные и финансовые издержки исследователя (медицинского учреждения) при предъявлении ему исков в связи с исследованием. Исключение составляют результаты преступной халатности и/или врачебной ошибки». Правоотношение между спонсором КИ и исследователем регулируется на основании ст. 38 Федерального закона № 61-ФЗ, между которыми должен быть заключен договор о проведении КИ лекарственного препарата для медицинского применения. Он должен содержать условия и сроки исследования, его стоимость и форму представления результатов. Таким образом, в настоящее время применение ИИ в КИ является перспективной, но не урегулированной сферой на законодательном уровне. В настоящее время в РФ нет ни одного законодательного акта, регулирующего применение ИИ в КИ.

В процессе проведения КИ возникают два основных вида правоотношений: во-первых, пациент (участник) – медицинская организация (исследователь) – спонсор, во-вторых, исследователь – спонсор КИ. В первом случае при применении ИИ возникают проблемы обеспечения конфиденциальности персональных данных участника КИ и причинения ему вреда вследствие воздействия незарегистрированного лекарственного препарата, в разработке или испытаниях которого использовался ИИ.

Защита персональных данных субъектов (пациентов, добровольцев), принимающих участие в КИ, в соответствии с требованиями действующего законодательства РФ также лежит на исследователе. Поскольку многие КИ являются трансграничными, то должны учитываться еще и иностранные законы, регламентирующие доступ к персональным данным участникам КИ. При этом если в исследовании используются цифровой двойник, то вопрос с защитой данных, по-видимому, лежит только в плоскости соблюдения прав интеллектуальной собственности на эти данные. В обязанности спонсора КИ входит страхование риска причинения вреда жизни, здоровью пациента в результате проведения КИ лекарственного препарата (п. 1 ст. 44 Федерального закона № 61-ФЗ). То есть к таким случаям, например, может относиться, когда участнику исследования была несвоевременно оказана медицинская помощь в связи с ошибочной рекомендацией ИИ, проводящего оценку состояния его здоровья. Страховым случаем по договору обязательного страхования является смерть пациента или ухудшение его здоровья, в том числе влекущее установление инвалидности, при наличии причинно-следственной связи между наступлением этого события и участием пациента в КИ лекарственного препарата. Указанный выше случай, несомненно, будет расцениваться как причинение вреда и должен подлежать страховому возмещению. В качестве страховых случаев при заключении договора страхования, которые не названы в законе, могут быть использованы прием препарата, ошибки врачей, проведение медицинского вмешательства. В любом случае вред непосредственно должен касаться пациента: некачественная или не вовремя проведенная оценка состояния его здоровья, связанная с применением ИИ, и нужно доказать эту причинно-следственную связь. В дальнейшем логично было бы принять отдельно нормативно-правовой акт, устанавливающий порядок применения технологий ИИ в КИ, и прямую обязанность страховать его участников (жизни и здоровья) в части возмещения вреда, причиняемого такими технологиями.

Правоотношение исследователь – спонсор КИ является более сложным. В частности, возникает вопрос о порядке возмещения убытков, если исследование внезапно прекратилось по причине выявления нежелательной реакции на лекарственный препарат. Причиной этому, например, может служить неправильная модель, построенная ИИ, или применение синтетических данных, не являющихся подходящими для КИ. Поскольку при возмездном оказании услуг риски исполнителя (исследователя) меньше, а в случае, когда невозможность исполнения возникла по обстоятельствам, за которые ни одна из сторон не отвечает, заказчик возмещает исполнителю фактически понесенные им расходы, если иное не предусмотрено законом или договором возмездного оказания услуг (п. 3 ст. 781 ГК РФ). Что понимать в случае использования генеративного ИИ под «обстоятельствам, за которые ни одна из сторон не отвечает»? В соответствии с п 1. ст. 401 ГК РФ «лицо, не исполнившее обязательства либо исполнившее его ненадлежащим образом, несет ответственность при наличии вины (умысла или неосторожности), кроме случаев, когда законом или договором предусмотрены иные основания ответственности. Лицо признается невиновным, если при той степени заботливости и осмотрительности, какая от него требовалась по характеру обязательства и условиям оборота, оно приняло все меры для надлежащего исполнения обязательства». Очевидно, что исследователь, использующий медицинское изделие с ИИ, должен предусмотреть в договоре на проведение КИ механизм отказа от исполнения договора вследствие наличия рисков его неисполнения. Под рисками неисполнения необходимо понимать информацию, исходящую от системы управления рисками, применяющуюся в рамках использования ИИ и входящих в официальную документацию (инструкцию) по его использованию. Это подтверждается тем, что в обязанности исполнителя по договору на проведение КИ входит немедленное информирование заказчика о наступлении любых событий, оказывающих существенное влияние на проведение КИ или увеличивающих риск для субъектов (добровольцев, пациентов), обеспечение возможности текущего контроля заказчиком (уполномоченными им лицами) за выполнением КИ, что включает возможность беспрепятственного доступа для заказчика (уполномоченных им лиц) ко всем данным и записям КИ. Опять же, при условии согласования со спонсором и Минздравом РФ протокола КИ, риски использования генеративного ИИ должны явно свидетельствовать о том, что КИ можно выполнить по заявляемому протоколу. Хотя по общему правилу должник не обязан возмещать кредитору убытки, вызванные прекращением обязательства в силу невозможности исполнения, за которую должник не отвечает, это не мешает сторонам, соответствующим требованиям к субъектному составу, заключить соглашение о возмещении потерь (ст. 406.1 ГК РФ).

В обязанности спонсора КИ входит получение всех требуемых в соответствии с действующим законодательством РФ одобрений на проведение КИ, включая разрешение на проведение КИ, вы-

даваемое Минздравом РФ, и предоставление исполнителю сведений о полученных одобрениях. Таким образом, при проведении КИ, в которых используется ИИ, должно быть получено разрешение Минздрава РФ на применение подобного метода в рамках предоставляемого протокола КИ лекарственного препарата для медицинского применения. При выдаче разрешения на проведение КИ эксперты оценивают методы, используемые для проведения исследования, с точки зрения их безопасности, эффективности и точности. Очевидно, что при отсутствии каких-либо разъяснений и нормативных документов, регулирующих использование ИИ для проведения КИ лекарственных средств, такие методы могут быть включены при условии их использования в качестве дополнительных методов, не являющихся основными и стандартными для таких исследований, которые должны проводиться в полном объеме.

Заключение

Интеграция методов ИИ в КИ уже привела к кардинальному снижению сроков разработки новых лекарственных препаратов. Применение больших языковых моделей и цифровых двойников позволяет повысить точность предсказания исхода КИ, осуществлять более эффективный подбор кандидатов и минимизировать риски. Несмотря на то что методы *in silico* на основе ИИ демонстрируют высокую эффективность, что подтверждается показателями качества моделей, широкое внедрение этих технологий сдерживается комплексом регуляторных, этических и юридических вызовов. Отсутствие законодательного регулирования в этой области, риски, связанные с конфиденциальностью данных, проблема информированного согласия требуют разработки новых подходов и стандартов. Особую озабоченность вызывает вопрос ответственности за вред, причиненный в результате использования ИИ. В свете тенденции возрастающей роли этических комитетов в сфере применения ИИ необходима разработка международных и национальных нормативных актов для укрепления инфраструктуры данных и обеспечения прозрачности алгоритмов его работы.

Список литературы / References

1. Jayatunga M.K.P., Ayers M., Bruens L., Jayanth D., Meier C. How successful are AI-discovered drugs in clinical trials? A first analysis and emerging lessons. *Drug Discov. Today*. 2024; 29(6):104009. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104009

2. Thorlund K., Dron L., Park J.J.H., Mills E.J. Synthetic and external controls in clinical trials: A primer for researchers. *Clin. Epidemiol*. 2020;(12):457–467. doi: 10.2147/CLEP.S242097

3. Clinical trials gain intelligence. *Nat. Biotechnol*. 2025;43(11):1017–1018. doi: 10.1038/s41587-025-02754-1

4. Sharma A., Kosasih E., Zhang J., Brintrup A., Calinescu A. Digital twins: state-of-the-art theory and practice, challenges, and open research questions. *J. Ind. Inf. Integr.* 2022;(30):100383. doi: 10.1016/j.jii.2022.100383

5. Chopra H., Annu, Shin D.K., Munjal K., Priyanka, Dhama K., Emran T.B. Revolutionizing clinical trials: the role of AI in accelerating medical breakthroughs. *Int. J. Surg.* 2023;109(12):4211–4220. doi: 10.1097/JS9.0000000000000705

6. Khan O.F., Alvi M., Salluzzi M., Bridges R., Riskas J., Haider S.A., Sivan V., Samorodova O., Hennessy J., Shah D., Baldauf-Lenschen F., Predicting overall survival (OS) differences and treatment duration from longitudinal AI-driven imaging-based prognostication (IPRO) and first-line (1L) treatment status among patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *J. Thorac. Oncol.* 2023;20(3):S83. doi: 10.1016/S1556-0864(25)00311-9

7. Wang Z., Zhou Y., Zhang Y., Mo Y.K., Wang Y. XMR: an explainable multimodal neural network for drug response prediction. *Front. Bioinform*. 2023;(3):1164482. doi: 10.3389/fbinf.2023.1164482

8. Lecuelle J., Truntzer C., Basile D., Laghi L., Greco L., Ilie A., Rageot D., Emile J.F., Bibeau F., Taïeb J., Derangere V., Lepage C., Ghiringhelli F. Machine learning evaluation of immune infiltrate through digital tumor score allows prediction of survival outcome in a pooled analysis of three international stage III colon cancer cohorts. *EBioMedicine*. 2024;(105):105207. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105207

9. Fang G., Annis I.E., Elston-Lafata J., Cykert S. Applying machine learning to predict real-world individual treatment effects: insights from a virtual patient cohort. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2019;26(10):977–988. doi: 10.1093/jamia/ocz036

10. Seo S., Kim Y., Han H.J., Son W.C., Hong Z.Y., Sohn I., Shim J., Hwang C. Predicting successes and failures of clinical trials using outer product-based convolutional neural networks. *Front. Pharmacol.* 2021;(12):670670. doi: 10.3389/fphar.2021.670670

11. Lei D., Qin K., Li W., Pinaya W.H.L., Tallman M.J., Patino L.R., Strawn J.R., Fleck D., Klein C.C., Lui S., Gong Q., Adler C.M., Mechelli A., Sweeney J.A., DelBello M.P. Brain morphometric features predict medication response in youth with bipolar disorder: a prospective randomized clinical trial. *Psychol. Med*. 2023;53(9):4083–4093. doi: 10.1017/S0033291722000757

12. Ferdowsi S., Knafou J., Borissov N., Vicente Alvarez D., Mishra R., Amini P., Teodoro D. Deep

learning-based risk prediction for interventional clinical trials based on protocol design: A retrospective study. *Patterns*. 2023;4(3):100689. doi: 10.1016/j.patter.2023.100689

13. Wang Z., Xiao C., Sun J. AutoTrial: Prompting language models for clinical trial design. *arXiv.* 2023:2305.11366 doi: 10.48550/arXiv.2305.11366

14. Cross J.L., Choma M.A., Onofrey J.A. Bias in medical AI: implications for clinical decision-making. *PLOS Dig. Health*. 2024;3(11):e0000651. doi: 10.1371/journal.pdig.0000651

15. Teodoro D., Naderi N., Yazdani A., Zhang B., Bornet A. A scoping review of artificial intelligence applications in clinical trial risk assessment. *NPJ Digit. Med*. 2025;8(1):486. doi: 10.1038/s41746-025-01886-7

16. Predetermined change control plans for machine learning-enabled medical devices: guiding principles. Digital Gov. Available at: https://www.gov.uk/government/publications/predetermined-change-control-plans-for-machine-learning-enabled-medical-devices-guiding-principles (date accessed: 01.09.2025).

17. Ibrahim H., Liu X., Rivera S.C., Moher D., Chan A.W., Sydes M.R., Calvert M.J., Denniston A.K. Reporting guidelines for clinical trials of artificial intelligence interventions: the SPIRIT-AI and CONSORT-AI guidelines. *Trials*. 202;22(1):11. doi: 10.1186/s13063-020-04951-6

18. Foote H.P., Hong C., Anwar M., Borentain M., Bugin K., Dreyer N., Fessel J., Goyal N., Hanger M., Hernandez A.F., Hornik C.P., Jackman J.G., Lindsay A.C., Matheny M.E., Ozer K., Seidel J., Stockbridge N., Embi P.J., Lindsell C.J. Embracing Generative Artificial Intelligence in Clinical Research and Beyond: Opportunities, Challenges, and Solutions. *JACC Adv.* 2025;4(3):101593. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101593

19. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине (г. Овьедо, 4 апреля 1997 г.). Режим доступа: https://rm.coe.int/168007d004

Convention for the Protection of Human Rights and Dignity in Relation to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo, April 4, 1997). [In Russian]. Available at: https://rm.coe.int/168007d004

20. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. Принята 18-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. и пересмотрена 29-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Токио, Япония, октябрь 1975 г., 35-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Венеция, Италия, октябрь 1983 г., 41-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Гонконг, сентябрь 1989 г. и 48-й Генеральной Ассамблеей, Сомерсет Уэст, ЮАР, октябрь 1996 г. Режим доступа: https://rassep.ru/sovet-po-etike/manifesty/khelsinskaya-deklaratsiya/

The World Medical Association Declaration of Helsinki: Guidelines for Physicians Conducting Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989, and the 48th General Assembly, Somerset West, South Africa, October 1996. [In Russian]. Available at: https://rassep.ru/sovet-po-etike/manifesty/helsinskaya-deklaratsiya/

21. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ. Режим доступа: http://government.ru/docs/all/99466/.

Federal Law of Russian Federation “On Circulation of Medicinal Products” dated April 12, 2010 No. 61-FZ. [In Russian]. Available at: http://government.ru/docs/all/99466/.

22. Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/controllslp/documents/70579.

Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 79 “On approval of good clinical practice rules of the Eurasian Economic Union”. [In Russian]. Available at: https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/controllslp/documents/70579.

23. Мелихов О.Г., Цепова Е.А. Основные элементы договора о проведении клинического исследования. *Ремедиум*. 2015;(11):54–58.

Melikhov O.G., Tsepova E.A. Main elements of clinical study agreement. *Remedium*. 2015;(11):54–58. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Чернусь Надежда Юльевна, к.юр.н., ORCID: 0000-0001-9316-524X, e-mail: n.chernus@g.nsu.ru
Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7978-5514, e-mail: ussov1962@yandex.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., чл-корр. РАН, ORCID: 000-0002-1277-4113,
e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Nadezhda Yu. Chernus, candidate of law sciences, associate professor, ORCID: 0000-0001-9316-524X,
e-mail: n.chernus@g.nsu.ru
Vladimir Yu. Usov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7978-5514,
e-mail: ussov1962@yandex.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 000-0002-1277-4113,
e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.09.2025
Принята к публикации 19.01.2026

Received 22.09.2025
Accepted 19.01.2026

УДК 615.035 DOI: 10.18699/SSMJ20260114
Оригинальное исследование / Research article

Анализ тенденций патентования и защиты прав на интеллектуальную собственность на лекарственные средства в Евразийском экономическом союзе

К.Н. Сорокина[1], Н.Ю. Чернусь[2], А.А. Тулупов[1, 3]

[1] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[2] Институт философии и права СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 8

[3] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Гармонизация законодательства в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) создает единый рынок лекарственных средств, что требует унификации защиты прав интеллектуальной собственности. Целью данной работы явился анализ тенденций патентования и защиты прав на интеллектуальную собственность в ЕАЭС и, в частности, для РФ как наиболее крупного рынка лекарственных препаратов. **Материал и методы.** Выполнен анализ 311 патентов из Фармацевтического реестра Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ) за 1996–2025 гг. Для анализа использовали метод главных компонент и кластеризацию методом k-средних. **Результаты и их обсуждение.** Установлено доминирование иностранных компаний (США и ЕС, суммарно 94,2 %) в структуре патентов ЕАПВ в ЕАЭС. Основная масса патентов покрывает препараты для лечения онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции и диабета 2 типа. Анализ с помощью метода главных компонент выявил статистически значимые различия в сроках патентной защиты до и после 2025 г. С применением кластерного анализа выделено три группы препаратов по срокам истечения патентов и показаниям для применения; установлено, что истечение срока патентной защиты на лекарственные препараты для лечения социально значимых заболеваний ожидается в период 2029–2032 гг. **Заключение.** Исследование подтверждает доминирование иностранных патентов ЕАПВ на рынке ЕАЭС, но выявляет возможности для местных производителей в связи с предстоящим истечением срока действия многочисленных патентов. Внедрение механизма «патентной увязки» необходимо для дальнейшей гармонизации на уровне ЕАЭС, особенно для защиты биоаналоговых и биотехнологических препаратов, для более эффективного развития общего фармацевтического рынка.

Ключевые слова: Евразийский экономический союз, интеллектуальная собственность, патент, фармацевтический рынок, лекарственные препараты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию и литературным базам данных.

Автор для переписки. Сорокина К.Н., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Для цитирования. Сорокина К.Н., Чернусь Н.Ю., Тулупов А.А. Анализ тенденций патентования и защиты прав на интеллектуальную собственность на лекарственные средства в Евразийском экономическом союзе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):156–164. doi: 10.18699/SSMJ20260114

Analysis of trends in patenting and protection of intellectual property rights for medicines in the Eurasian Economic Union

K.N. Sorokina[1], N.Yu. Chernus[2], A.A. Tulupov[1, 3]

[1] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[2] *Institute of Philosophy and Law of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Nikolaeva st., 8

3 International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st, 3a

Abstract

The harmonization of legislation in the Eurasian Economic Union (EAEU) creates a single market for medicines, which requires the unification of intellectual property rights protection. The purpose of this work was to analyze trends in patenting and intellectual property rights protection in the EAEU and, in particular, for the Russian Federation, as the largest market for medicines. **Material and methods**. An analysis of 311 patents from the Pharmaceutical Register of the Eurasian Patent Office (EAPO) for 1996–2025 was performed. Principal component analysis and k-means clustering methods were used for the analysis. **Results and discussion.** The dominance of foreign companies (USA and EU, 94.2 % in total) in the structure of EAPO patents in the EAEU has been established. The majority of patents cover drugs for the treatment of cancer, HIV infection and type 2 diabetes. The principal component analysis revealed statistically significant differences in the terms of patent protection before and after 2025. Using cluster analysis, three groups of drugs were identified by patent expiration dates and indications for use; it was revealed that the expiration of patent protection for medicines for the treatment of socially significant diseases is expected in the period 2029–2032. **Conclusions.** The study confirms the dominance of foreign EAPO patents in the EAEU market, but identifies opportunities for local manufacturers due to the upcoming expiration of numerous patents. The introduction of a "patent linkage" mechanism is necessary for further harmonization at the EAEU level, especially for the protection of biosimilar and biotechnological drugs, and for the more effective development of the common pharmaceutical market.

Key words: Eurasian Economic Union, intellectual property, patenting, pharmaceutical market, medicines.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. We thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the equipment and literature databases.

Correspondence author. Sorokina K.N., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Citation. Sorokina K.N., Chernus N.Yu., Tulupov A.A. Analysis of trends in patenting and protection of intellectual property rights for medicines in the Eurasian Economic Union. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):156–164. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260114

Введение

Интеграция в систему Всемирной торговой организации обусловила переход к целенаправленному государственному регулированию фармацевтической отрасли как в РФ, так и в рамках ЕАЭС. В рамках «Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств» [1] в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) происходит гармонизация с законодательствами стран-членов путем унификации их законодательства, формирования единых требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств а также разработке и применению единых методов исследования и контроля при оценке качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Вырабатывается единая стратегия по внесению изменений в нормативно-правовые акты государств-членов для создания благоприятных условий для осуществления эффективного регулирования обращения лекарств. Принятая в 2025 г. «Концепция развития общего рынка лекарственных средств» [2] позволяет унифицировать стандарты качества и создать условия для скорейшего вывода новых лекарственных препаратов на рынок ЕАЭС. Отечественные компании активно выходят с новыми лекарственными препаратами на рынок как ЕАЭС, так и дружественных стран, прежде всего в сегменте биофармацевтики.

Расширение обращения лекарственных средств на рынки стран ЕАЭС требует унификации не только законодательства в сфере регулирования их обращения, но и соответствующей защиты прав на интеллектуальную собственность на такие объекты. Большое количество связанных со специфическими видами лекарственных препаратов новых понятий и определений, введенных в рамках 61-ФЗ [3] в РФ в последнее время (например, биологические и иммунобиологические лекарственные препараты), приведет к тому, что в дальнейшем потребуется разработка унифицированных подходов к их патентованию.

Целью данной работы явился анализ тенденций патентования и защиты прав на интеллектуальную собственность в ЕАЭС, в частности, для РФ как наиболее крупного рынка лекарственных

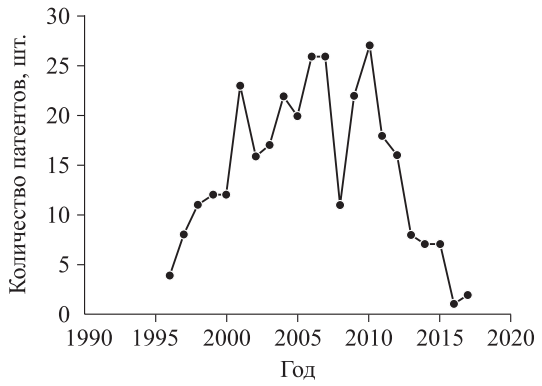


Рис. 1. *Анализ количества патентов ЕАЭС на лекарственные препараты, внесенных в Фармреестр ЕАПВ за 1996–2025 гг.*

Fig. 1. *Analysis of the number of EAEU patents for medicinal products entered into the Pharmaceutical Register of the Eurasian Patent Office (EAPO) for 1996–2025*

препаратов. Для оценки текущего состояния в настоящей работе первоначально выполнен анализ состояния патентования изобретений в области разработки лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС с целью выявления тенденций в области создания интеллектуальной собственности. Во-вторых, проанализирована практика нарушений прав на интеллектуальную собственность в РФ в сфере лекарственных препаратов. Анализ позволил выделить общие направления развития рынка лекарственных средств и тенденций защиты прав на интеллектуальную собственность в этой сфере.

Материал и методы

В качестве источников данных для массива информации по патентам на лекарственные препараты использована база данных Евразийского фармацевтического реестра за период 1996–2025 гг. (https://www.eapo.org/pubservices/pharmaceutical-registry/pharma). Анализировались такие факторы, как международное непатентованное наименование действующего вещества, производитель и его местонахождение, код анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ), показание для лечения основных заболеваний (в соответствии с регистрационным удостоверением в Реестре лекарственных средств РФ https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx), а также срок истечения действия патента по странам-членам ЕАЭС. Всего проанализировано 311 патентов.

Статистический анализ экспериментальных данных проводили с использованием языка R (версия 4.0.5), Microsoft Excel и OriginPro 8.5. Для уменьшения размерности выполняли анализ методом главных компонент (PCA) с использованием 7-кратного метода внутренней перекрестной проверки, которые определяют качество модели, и пакетов FactoMineR и factoextra языка R. Для кластерного анализа применяли метод k-средних, использовали пакет cluster языка R. Количество кластеров оценивали с помощью метода локтя, визуализацию проводили с использованием ggplot.

Результаты и их обсуждение

До 31.12.2025 все лекарственные средства в РФ должны пройти перерегистрацию в соответствии с правилами ЕАЭС [4], в связи с чем представляется интересным оценить тенденции в защите прав на интеллектуальную собственность до и после этого периода. Проведен анализ количества впервые поданных патентов ЕАЭС на лекарственные препараты, внесенных в Фармацевтический реестр Евразийского патентного ведомства (Фармреестр ЕАПВ) за 1996–2025 гг. (рис. 1). Максимум выдачи патентов отмечен в 2007 и 2010 гг., в 2008 г. наблюдалось снижение показателя, что соответствует периоду экономического спада. Основная масса изобретений связана с индивидуальными химическими органическими соединениями. Эти изобретения включают в себя новые соединения, композиции с новыми и известными соединениями, комбинации известных соединений, а также способы лечения заболеваний с помощью лекарственных средств [5].

Анализ структуры патентов на лекарственные препараты по группам АТХ, внесенных в Фармреестр ЕАПВ, по данным 2025 г. приведен на рис. 2, из которого видно, что основную группу действующих веществ лекарственных препаратов по АТХ, защищенных патентами, составляют лекарства, связанные с лечением онкологических и аутоиммунных заболеваний (противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, к которым относятся ингибиторы протеинкиназ и моноклональные тела). Другая крупная группа препаратов – противомикробные препараты системного действия (антиретровирусные, направленные против вируса гепатита С). Таким образом, патентной защите в основном подлежат препараты, связанные с высокозатратным длительным лечением, в том числе социально значимых заболеваний в рамках системы ОМС.

Среди крупнейших производителей на коммерческом розничном рынке по количеству патентов за период 1996–2025 гг., связанных с патентованием только основного активного компонента

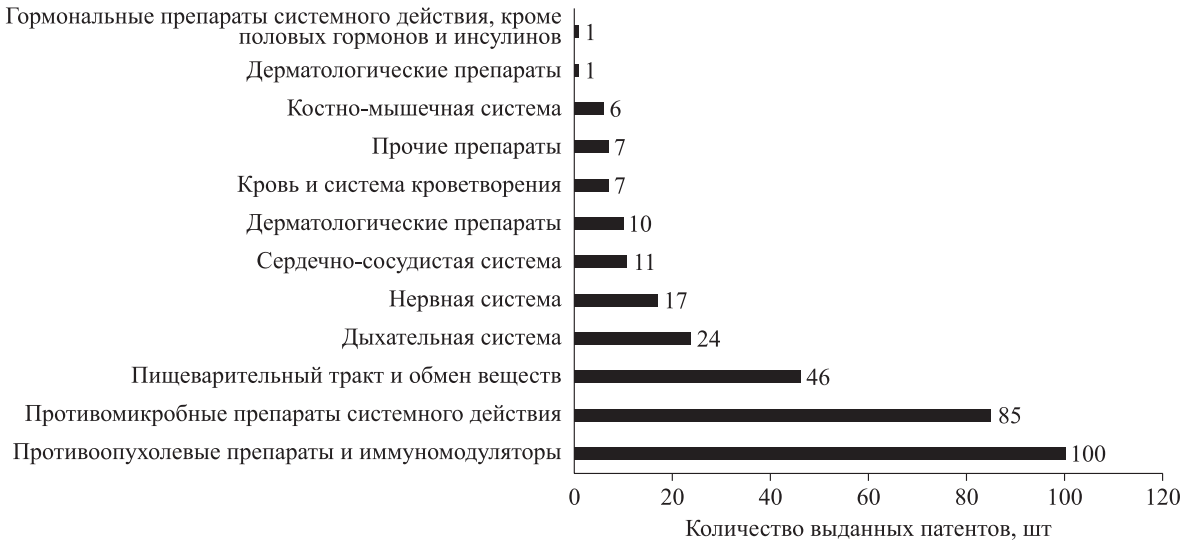


Рис. 2. *Распределение патентов ЕАЭС на лекарственные препараты по группам АТХ, внесенных в Фармреестр ЕАПВ*

Fig. 2. *Distribution of EAEU patents for medicinal products by Anatomical Therapeutic Chemical Classification Code groups included in the EAPO Pharmaceutical Register*

(за исключением комбинированных препаратов и способов применения), по данным Фармреестра ЕАПВ (рис. 3) лидирует компания Берингер Ингельхайм Интернациональ ГМБХ (Германия), патенты которой связаны с лекарственными препаратами для терапии сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Далее следуют компании Джилид сайенс, Инк. И Пфайзер (США), специализирующихся на противоопухолевых препаратах. Анализ Фармреестра ЕАПВ показывает, что отечественные компании пока уступают в патентовании своих лекарственных препаратов в рамках патентной системы ЕАЭС, что может быть связано с высокой долей воспроизведенных лекарственных препаратов в структуре портфелей отечественных производителей.

В мире зарегистрировано свыше 465 тыс. патентов на фармацевтические препараты (код по Международной патентной классификации A61K), из них на текущий момент действуют 210,5 тыс. (45,3 %), срок патентной охраны остальных изобретений истек [6]. В области иммунобиологических препаратов структуризация патентов на изобретение по странам-заявителям позволяет выделить США, занимающие лидирующее положение, на долю которых приходится 53 % всех патентов. Далее следуют Япония и Швейцария (9 и 7 % соответственно). Остальные страны не превышают показатель, составляющий 6 % [7]. Анализ распределения патентов по данным Фармреестра ЕАПВ показывает, что основными патентообладателями на лекарственные препараты являются компании из США (49,7 %) и ЕС (44,5 %), отечественные производители составляют лишь 2,1 %. Таким образом, к 2025 г. сложилась ситуация, что подавляющая доля интеллектуальной собственности в рамках ЕАЭС, связанной с лекарственными препаратами, принадлежит зарубежным производителям. Это ограничивает возможности российских компаний по разработке отечественных препаратов, а также возможности защиты идей фармацевтической продукции в рамках системы патентования.

Многомерный статистический анализ данных по истечению срока патентной защиты по двум периодам: до 2025 г. (включительно) и после 2025 г. (вплоть до 2039 г.), в отдельных странах ЕАЭС с использованием метода PCA позволил установить статистически значимые различия в сроках патентной защиты лекарственных препаратов в странах ЕАЭС. График матрицы счетов в пространстве первой (F1) и второй (F2) главных компонент PCA (рис. 4) позволяет выявить сходства и различия в двух периодах анализа. Первые две основные компоненты PCA суммарно составили 88,1 % от общей дисперсии, что говорит о существенных различиях в динамике истечения действия патентов на лекарственные препараты до и после 2025 г. Наибольший вклад в первую компоненту (12,84–13,5) вносят все страны, за исключением РФ (RU) (3,97), Белоруссии (BY)

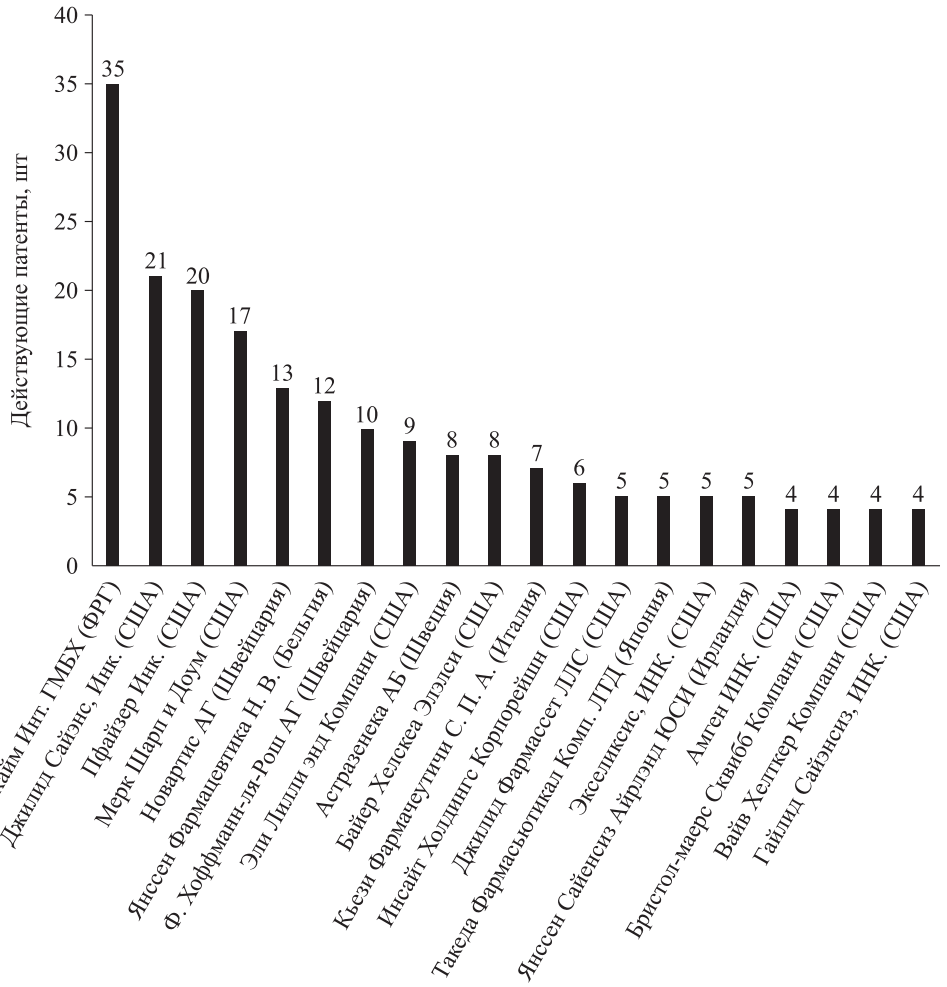


Рис. 3. *Распределение по количеству действующих патентов только в отношении действующего вещества (за исключением комбинированных препаратов и способов применения) за период 1996–2025 гг. по данным Фармреестра ЕАПВ по компаниям, присутствующих на российском рынке*

Fig. 3. *Distribution by the number of valid patents only in respect of the active substance (excluding combined drugs and methods of application), for the period of 1996–2025 years according to the data of the EAPO Pharmaceutical Registry by companies present on the Russian market*

(7,34) и Казахстана (KZ) (9,68), максимум отмечен для Туркменистана, что говорит о постепенной смене приоритетов для патентной защиты в сторону менее освоенных рынков ЕАЭС. После 2025 г. более действуют патенты на препараты для лечения инфекционных заболеваний (COVID-19), онкологии, неврологических заболеваний и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также на препараты для лечения редких заболеваний (спинальная мышечная атрофия, миодистрофия Дюшенна). Следует отметить, что для РФ по сравнению с другими странами ЕАЭС в среднем предполагаются более длительные сроки действия патентов, патентов, заканчивающихся после 2025 г., чем в других странах (в частности, для противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител и низкомолекулярных ингибиторов). С этой целью в России используются различные механизмы (например, получение дополнительных патентов на формулу, способ применения), что создает защиту от вывода на рынок воспроизведенных лекарственных средств.

Для более глубокого анализа тенденций по патентованию лекарственных препаратов по ЕАПВ проведена кластеризация действующих патентов ЕАПВ (старше 2025 г.) по методу k-средних (рис. 5) по основным показаниям для их применения при истечении сроков защиты после 2025 г. Показано, что все действующие патенты на препараты по целевым заболеваниям можно подразделить на три кластера по истечению сро-

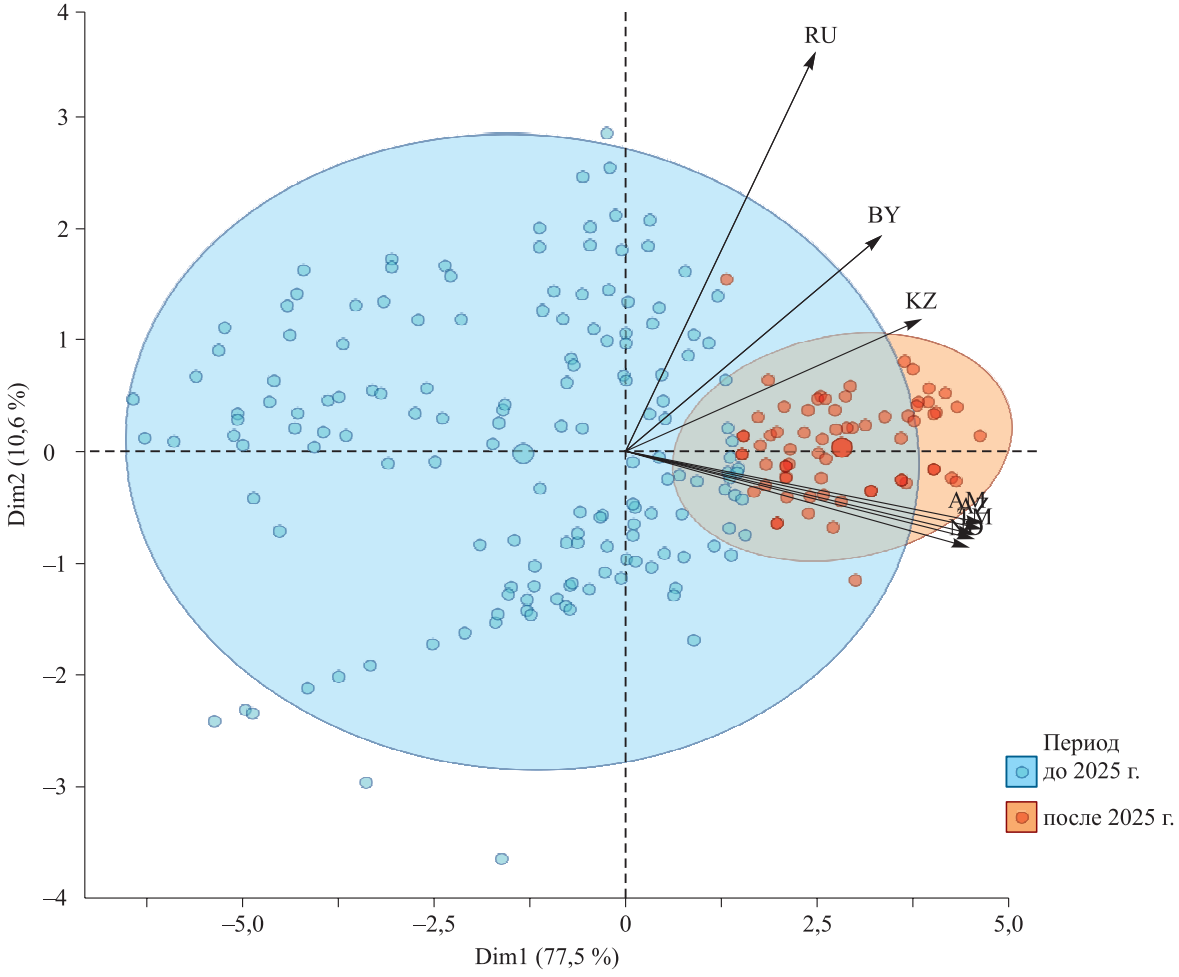


Рис. 4. *Анализ различий в сроках истечения патентов ЕАПВ на лекарственные препараты до и после 2025 г. методом PCA*

Fig. 4. *Analysis of differences in the expiration dates of EAPO patents for medicines before and after 2025 using the PCA method*

ков патентной защиты и количеству патентов. В первом кластере по всем странам ЕАЭС отмечено преобладание препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (АТХ A – пищеварительный тракт и обмен веществ), гепатита С и ВИЧ-инфекции (АТХ J – противомикробные препараты системного действия). Высокие показатели количества патентов (>15 шт. по каждому заболеванию) говорят о об активных разработках новых препаратов, которые предназначены для лечения социально значимых заболеваний, требующих постоянной терапии. Лидерами в этом кластере являются РФ, Казахстан и Белоруссия (22–31 патент).

В кластере 2 количество патентов меньше (от 2 до 14), при этом фокус смещен на преобладание инновационных препаратов, преимущественно для лечения онкологических заболеваний (таргетная терапия из группы АТХ L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы): меланомы, немелкоклеточного рака легкого, миеломной болезни, миелофиброза, хронического лимфолейкоза, распространенного почечно-клеточного рака. Помимо противоопухолевых препаратов, в кластер входят препараты для лечения сердечно-сосудистых и инфекционных (COVID-19) заболеваний. В данном кластере средний срок истечения патентной защиты после 2025 г. приходится на 2027–2032 гг., особенно по таким заболеваниям, как миелофиброз и миеломная болезнь (2027–2029 гг.). Это создает риски для производителей оригинальных препаратов и возможности для выхода на рынок отечественных дженериков/биоаналогов в среднесрочной перспективе.

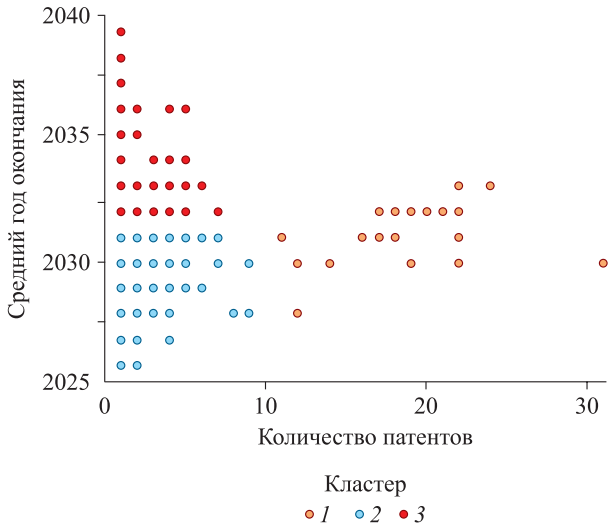


Рис. 5. *Кластерный анализ действующих патентов ЕАПВ на лекарственные препараты по основным показаниям, выполненный с помощью метода k-средних (истечение сроков патентной защиты после 2025 г.)*

Fig. 5. *Cluster analysis of existing EAPO patents for medicinal products according to the main indications for use using the k-means method (expiration of patent protection after 2025)*

В кластере 3 с наибольшим сроком патентной защиты отмечена низкая активность (1–5 патентов) и разнообразие целевых заболеваний, что указывает на ориентацию производителей на нишевые рынки или новые направления исследований. В данный кластер входят хронические заболевания: бронхиальная астма, язвенный колит, артериальная гипертензия, а также онкологические заболевания (колоректальный рак, опухоли головного мозга), спинальная мышечная атрофия. В этом кластере срок истечения патентов приближается к 2036–2037 гг.

Россия и Казахстан являются лидерами по количеству национальных патентов по лекарственным препаратам по ЕАПВ, наиболее перспективное направление в этих странах для патентования – противовирусные и противоопухолевые препараты (многие лекарственные препараты выходят из-под патентной защиты до 2029 г). Препараты для лечения сахарного диабета 2 типа преимущественно выходят из-под патентной защиты до 2032 г. Белоруссия обладает схожими тенденциями в патентовании. Армения, Азербайджан, Киргизия, Таджикистан, Туркменистан имеют схожую структуру патентов, в основном сосредоточенную вокруг заболеваний кластера 1 (гепатит С, ВИЧ-инфекция, диабет). Молдова выделяется наименьшими абсолютными показателями во всех кластерах, что может указывать на меньший объем рынка в рамках ЕАЭС.

Проведенный в настоящей работе анализ показал, что после 2025 г. прекратится действие значительного количества патентов на оригинальные противоопухолевые лекарственные препараты до 2029 г. Это открывает возможности для отечественных производителей лекарств в части производства воспроизведенных лекарственных препаратов или получения принудительной лицензии, в связи с чем возникают риски судебных споров в области защиты прав на интеллектуальную собственность по лекарственным препаратам. При этом из-за большого количества отказов судов РФ в защите прав правообладателей референтных препаратов в 2021 г. подготовлен проект ФЗ «О реестре обладающих фармакологической активностью действующих веществ, охраняемых патентами на изобретение» [8], вводящий механизм патентной увязки («patent linkage», позволяющей на этапе получения регистрационного удостоверения устранить нарушение прав интеллектуальной собственности на референтный лекарственный препарат), который закреплен на законодательном уровне в ряде стран. В данном проекте закона не закладывается механизм предотвращения нарушения прав правообладателя на биоаналоговые препараты, которые относятся в рамках данного проекта закона к химическим веществам (с определенной последовательностью нуклеотидов или аминокислот). Данный подход в настоящее время является дискуссионным, поскольку такие биофармацевтические препараты (в том числе связанные с белками, антителами, генной терапией) в первую очередь характеризуются определенной функцией. Отечественная патентная практика не дает четкого ответа, как именно нужно осуществлять защиту интеллектуальной собственности таких объектов. В соответствии с возросшим числом связанных с ними судебных дел, требуется разработка нормативно-правовых актов, обеспечивающих аналогичный механизм защиты интересов правообладателей. Кроме того, существуют трудности определения гражданско-правового режима охраны результатов клинических исследований референтных лекарственных препаратов, а также последствий применения практики принудительного лицензирования производства лекарственных препаратов на основании статьи 1360 Гражданского кодекса РФ, в том числе с учетом международного опыта (например, механизма «patent dance» в рамках акта BPCIA [9]).

РФ является самым крупным рынком лекарственных средств в рамках ЕАЭС, что открывает возможности для активного расширения произ-

водства отечественных как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных препаратов для экспорта в страны-члены ЕАЭС. Неравномерное распределение патентов на оригинальные лекарственные препараты создает возможности для их вывода отечественными компаниями на региональные рынки стран-членов ЕАЭС. В частности, необходимо укреплять институт защиты интеллектуальной собственности ЕАЭС, который в настоящее время активно развивается путем заключения международных договоров [10] или введения механизма «патентной увязки» на уровне ЕАЭС.

Заключение

Патентование фармацевтической продукции носит ограниченный характер, доля патентов в рамках ЕАЭС в ЕАПВ мала по сравнению с развитыми странами, на ключевых рынках лекарственных препаратов (онкология, инфекционные болезни, сахарный диабет 2 типа) в ЕАЭС доминирует интеллектуальная собственность иностранных производителей. Многомерный статистический анализ (PCA и кластеризация) подтвердил наличие значимых различий в сроках истечения патентной защиты до и после 2025 г. Выявлено, что в ближайшей перспективе (до 2029–2032 гг.) истекает действие большого числа патентов на препараты для лечения социально значимых заболеваний: онкологических (таргетная терапия), ВИЧ-инфекции, гепатита С, сахарного диабета 2 типа. Данная ситуация открывает возможности для отечественных фармацевтических компаний по производству воспроизведенных лекарственных средств (а также биоаналоговых препаратов) и их последующему экспорту на рынки стран ЕАЭС.

Внедрение механизма патентной увязки в рамках российского законодательства, призванного защитить права правообладателей на этапе регистрации дженериков, порождает поводы для дискуссий, особенно в отношении биоаналогов и сложных биотехнологических продуктов. Отсутствие четкого гражданско-правового режима для их охраны, а также неопределенности в практике принудительного лицензирования требуют скорейшей разработки адаптированных нормативно-правовых актов – не только в РФ, но и на уровне стран-участниц ЕАЭС.

Список литературы / References

1. Федеральный закон Российской Федерации от 31 января 2016 г. № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: http://www.kremlin.ru/acts/bank/40479.

Federal Law of the Russian Federation dated January 31, 2016 No. 5-FZ “On Ratification of the Agreement on Common Principles and Rules for Circulation of Medicinal Products within the Framework of the Eurasian Economic Union”. [In Russian]. Available at: http://www.kremlin.ru/acts/bank/40479.

2. Распоряжение Евразийского межправительственного совета от 15.08.2025 № 9 «О Концепции развития общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/documents/449/10158/.

Resolution of the Eurasian Inter-Governmental Council dated August 15, 2025 No. 9 “On the Concept of Development of a Common Market for Medicinal Products within the Framework of the Eurasian Economic Union”. [In Russian]. Available at: https://docs.eaeunion.org/documents/449/10158/.

3. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ. Режим доступа: http://government.ru/docs/all/99466/.

Federal Law of the Russian Federation “On Circulation of Medicinal Products” dated April 12, 2010 No. 61-FZ. [In Russian]. Available at: http://government.ru/docs/all/99466/.

4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78.

Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 “On Registration and Expert Evaluation Rules for Medicinal Products Intended for Medical Use”. [In Russian]. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78.

5. Семенов В.И., Лысков Н.Б. Патентование лекарственных средств в России. *Разработ. и регистрац. лекарств. средств.* 2014;1(6):90–94.

Semenov V.I., Lyskov N.B. Patenting of medicinal products in Russia. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration.* 2014;1(6):90–94. [In Russian].

6. Семин А.А., Наркевич И.А., Петрова Т.А. Патентование при разработке лекарственных средств: особенности и проблемы. *Фармация.* 2017;66(6):3–8.

Semin A.A., Narkevich I.A., Petrova T.A. Patenting during development of medicinal products: features and problems. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2017;66(6):3–8. [In Russian].

7. Наркевич И.А., Трухин В.П., Басакина И.И., Бондарчук Е.В. Анализ тенденций патентной активности в области иммунобиотехнологии. Вестник Воронежского государственного

университета. *Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2020;(3):112–118.

Narkevich I.A., Trukhin V.P., Basakina I.I., Bondarchuk E.V. Analysis of trends in patent activity in the field of immunobiotechnology. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. = Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2020;(3):112–118. [In Russian].

8. Проект Федерального закона Российской Федерации «О реестре обладающих фармакологической активностью действующих веществ, охраняемых патентами на изобретение». Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/727346482.

Project of the Federal Law of the Russian Federation "On register of pharmaceutically active ingredients protected by patents on invention". [In Russian]. Available at: https://docs.cntd.ru/document/727346482.

9. Koyfman H. Biosimilarity and interchangeability in the biologics price competition and innovation act of 2009 and FDA's 2012 draft guidance for industry. *Biotechnol. Law. Rep*. 2013; 32(4):238–251. doi: 10.1089/blr.2013.9884

10. Мысливский П.П. Возможные пути развития компетенции Суда Евразийского экономического союза по спорам в сфере защиты интеллектуальной собственности // *Пермский юридический альманах.* 2023;(6): 108–121.

Myslivsky P.P. Possible ways of developing competence of the Court of the Eurasian Economic Union in disputes related to intellectual property protection. *Perm. Legal. Almanac = Perm Legal Almanac.* 2023;(6):108–121. [In Russian].

Сведения об авторах:

Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Чернусь Надежда Юльевна, к.юр.н., ORCID: 0000-0001-9316-524X, e-mail: n.chernus@g.nsu.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Nadezhda Yu. Chernus, candidate of law sciences, ORCID: 0000-0001-9316-524X, e-mail: n.chernus@g.nsu.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, ORCID: 000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.09.2025
После доработки 12.11.2025
Принята к публикации 23.01.2026

Received 22.09.2025
Revision received 12.11.2025
Accepted 23.01.2026

УДК 51-76 DOI: 10.18699/SSMJ20260115
Оригинальное исследование / Research article

Рисковый критерий роста малых церебральных аневризм

Д.В. Тихвинский[1], Д.С. Чутков[1], А.В. Бервицкий[2], М.В. Резакова[3], А.А. Тулупов[4], Ю.А. Станкевич[4], Д.В. Паршин[1]

[1] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15

[2] Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

[3] Региональный сосудистый центр «Центральная клиническая больница»
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 25/1

[4] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Церебральные аневризмы являются значимым заболеванием, которое может приводить как к инвалидизации пациента, так и к летальному исходу. Если в настоящее время достаточно хорошо развиваются технологии рискового анализа для средних по размеру и гигантских аневризм, то малые аневризмы исследованы достаточно слабо. При этом до 30 % всех разрывов фиксируется именно по средним и малым аневризмам. Целью нашей работы было построение модели предсказания роста малых аневризм на основе динамического анализа их морфологических и гемодинамических характеристик. **Материал и методы.** Выполнен динамический рисковый анализ роста малых церебральных аневризм для группы пациентов одного клинического центра по данным компьютерно-томографической ангиографии. Кроме измерения динамики морфологии аневризм, также выполнена реконструкция сосудистого дерева в программе ITK Snap и рассчитана церебральная гемодинамика для 19 пациентов в программном комплексе ANSYS CFX 2020R2. **Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования получен массив данных долгосрочного наблюдения за пациентами с малыми церебральными аневризмами, на его основе построена модель логистической регрессии, которая показала площадь под ROC-кривой 0,8. Пополнение выборки обследованных пациентов позволит улучшить показатели модели, что делает ее адекватной для клинического применения. **Заключение.** Представлены уникальные данные о длительном наблюдении пациентов с малыми аневризмами. Построенная модель показала свою перспективность при условии расширения выборки пациентов.

Ключевые слова: церебральная аневризма, рисковый анализ, регрессионный анализ, малые аневризмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта Министерства образования и науки РФ № FWGG-2021-0009.

Благодарности. Ю.А. Станкевич, А.А. Тулупов благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к компьютерно-томографическому оборудованию Международного томографического центра СО РАН

Автор для переписки. Тихвинский Д.В., e-mail: d.tikhvinskii@g.nsu.ru

Для цитирования. Тихвинский Д.В., Чутков Д.С., Бервицкий А.В., Резакова М.В., Тулупов А.А., Станкевич Ю.А., Паршин Д.В. Рисковый критерий роста малых церебральных аневризм. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):165–175. doi: 10.18699/SSMJ20260115

The risk criterion for the growth of small cerebral aneurysms

D.V. Tikhvinskii[1], D.S. Chutkov[1], A.V. Bervitskiy[2], M.V. Rezakova[3], A.A. Tulupov [4], Yu.A. Stankevich[4], D.V. Parshin[1]

[1] *Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 15

[2] *Federal Neurosurgical Center of Minzdrav of Russia*
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 132/1

[3] *Regional Vascular Center "Central Clinical Hospital"*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 25/1

[4] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Cerebral aneurysms are a significant disease that can lead to both disability of the patient and death. Despite the fact that risk analysis technologies for medium-sized and giant aneurysms are currently developing quite well, small aneurysms have been poorly studied. At the same time, up to 30 % of all aneurysm ruptures are recorded specifically for medium and small aneurysms. The aim of our work was to build a model for predicting the growth of small aneurysms based on a dynamic analysis of their morphological and hemodynamic characteristics. **Material and methods.** A dynamic risk analysis of the growth of small cerebral aneurysms was performed for a group of patients from one clinical center according to computed tomography angiography. In addition to measuring the dynamics of aneurysm morphology for the studied patients, vascular tree reconstruction was also performed in the ITK Snap program and cerebral hemodynamics was calculated for 19 patients in the ANSYS CFX 2020R2 software package. **Results and discussion.** During the study, an array of long-term follow-up data was obtained for patients with small cerebral aneurysms. Based on it, a logistic regression model was built, which showed area under the curve 0.8. Replenishment of the sample of examined patients will improve the performance of the model, which makes it adequate for clinical use. **Conclusions.** The unique data on long-term follow-up of patients with small aneurysms are presented, and the constructed model has shown its promise provided that the sample of patients is expanded

Key words: cerebral aneurysm, risk analysis, regression analysis, small aneurysms.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with the financial support of the project of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. FWGG-2021-0009

Acknowledgments. Yu.A. Stankevich, A.A. Tulupov thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to the computed tomography scanner of the International Tomography Center of SB RAS

Correspondence author. Tikhvinskii D.V., e-mail: d.tikhvinskii@g.nsu.ru

Citation. Tikhvinskii D.V., Chutkov D.S., Bervitskiy A.V., Rezakova M.V., Tulupov A.A., Stankevich Yu.A., Parshin D.V. The risk criterion for the growth of small cerebral aneurysms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):165–175. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260115

Введение

По данным всемирного агентства здравоохранения, церебральные аневризмы можно относить к социально значимым заболеваниям, приводящим к инвалидизации или даже смерти пациента [1]. Статистика говорит о том, что церебральные аневризмы встречаются в среднем у 2–5 % взрослого населения, что зависит от пола [2], возраста [3], расовых [4, 5] и генетических [6] особенностей, а также могут возникать вследствие травмы [7] или системных расстройств организма [8]. При этом давно известно о статистической значимости размера аневризмы как рискового фактора ее роста и разрыва [9]. Однако следует отметить, что, хотя крупные аневризмы имеют высокий риск разрыва, все же большое число разорвавшихся аневризм являются малыми (до 3,5 мм) [10].

Если исследованию рисковых особенностей средних и гигантских аневризм посвящено множество статей, как в области морфологического анализа [11], так и в области анализа гемодинамических характеристик [12], то для малых аневризм эта ниша остается почти пустой и вопрос рискового прогнозирования роста и разрыва малых церебральных аневризм остается открытым. Основной причиной тому является, во-первых, недостаточно развитый на сегодняшний день механизм визуализации сосудистого русла – магнитно-резонансные и компьютерные томографы (КТ) с высоким разрешением только начинают получать массовое распространение, а погрешность в 1 мм является достаточно большой для

оценки динамики объекта величиной до 3,5 мм. Во-вторых, на сегодняшний день в принципе существует не так много пролонгированных исследований для групп с асимптомными церебральными аневризмами, что объясняет проблему набора достаточной статистической значимости критериев на выборке.

Существующие модели рискового анализа роста и разрыва церебральных аневризм, такие как PHASES [11], не приспособлены для малых церебральных аневризм в силу специфики своей разработки и валидации (например, минимальный размер аневризмы, использующийся в анализе модели PHASES, равен 7 мм). Основная часть имеющихся на данный момент моделей рискового анализа построена на анализе однократного сканирования большого количества пациентов, но не учитывает развитие аневризм в динамике. Поэтому существует необходимость в разработке более чувствительных критериев роста и разрыва малых церебральных аневризм.

Целью настоящего исследования была разработка регрессионной модели роста малой церебральной аневризмы на основе длительного наблюдения морфологических и гемодинамических параметров сосудов Виллизиевого круга.

Материал и методы

Выборка

В работу включались пациенты Федерального центра нейрохирургии (Новосибирск), все пациенты давали собственноручно подписанное согласие на участие в исследовании. Согласие этического комитета на его проведение получено в ФГБУ “Федеральный центр нейрохирургии” Минздрава России (протокол № 5 от 25 июня 2025 г.). Критерии включения в группу: наличие одной или нескольких малых церебральных аневризм, асимптомность аневризм. Критерии исключения: смерть (наличие данных только для одного состояния церебральной сосудистой сети), плохое качество данных о церебральной сосудистой сети. Первоначальная выборка пациентов состояла из 19 пациентов, для шести из которых не удалось восстановить 3D-конфигурацию сосудов Виллизиевого круга в виду плохого качества первичной ангиографии. Для семи пациентов исследованы два состояния морфологии и гемодинамики церебральной сосудистой сети (Наблюдения 1 и 2), для четырех – три состояния (Наблюдения 1–3), для одного – четыре состояния (Наблюдение 4) (рис. 1).

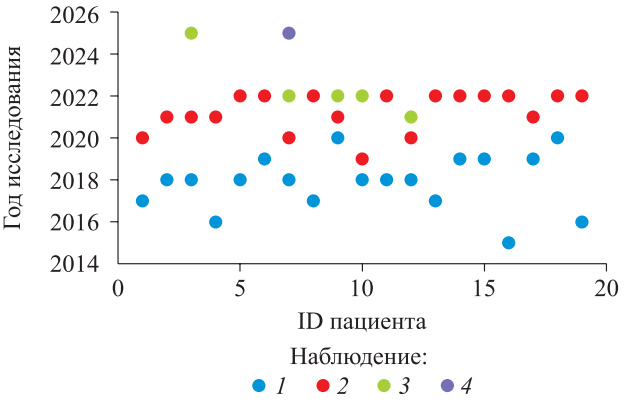


Рис. 1. *Динамика КТ-исследований по годам для каждого пациента*

Fig. 1. *Dynamics of computed tomography studies by year for each patient*

Мультиспиральное компьютерно-томографическое (МСКТ) исследование

Морфологию церебральной сосудистой сети оценивали по результатам МСКТ-ангиографии. Первичный диагноз и наблюдательная тактика ведения пациентов, вошедших в выборку, определялись нейрорадиологами и нейрохирургами ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (ФЦН) г. Новосибирска. Дальнейшее наблюдение включало повторное выполнение МСКТ-ангиографии через 6 мес. с момента установки диагноза, через год и далее каждые три года при отсутствии динамики рентгенологической картины в амбулаторном порядке в ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН (МТЦ) и в Региональном сосудистом центре на базе ГБУЗ НСО «Центральная клиническая больница» (РСЦ ЦКБ).

МСКТ-ангиография интра- и экстракраниальных артерий выполнялась на томографах Siemens SOMATOM Definition AS (Siemens, ФРГ) (128 срезов; ФЦН), Philips Ingenuity (Philips Medical Systems, США) (128 срезов; МТЦ), Philips Ingenuity Elite 128 (Philips Medical Systems, США, 128 срезов; РСЦ). Протокол сканирования был стандартизирован для вышеперечисленных томографов и учреждений. Перед исследованием в правую кубитальную вену устанавливался периферический венозный катетер (18/20G). После стандартной укладки и позиционирования пациента выполнялось планирование исследования по данным двух топограмм в прямой и боковой проекциях от уровня дуги аорты до контура мягких тканей теменной области. Обследования проводились с использованием контрастного препарата «Ультравист 370» (Bayer Schering Pharma, Германия) в объеме 60 мл и скоростью введения 4,5–5 мл/с, которое осуществлялось с помощью

автоматического шприца-инжектора. После детекции изменения порогового значения плотности по данным болюс-трекинга на уровне дуги аорты автоматически запускалось сканирование с каудокраниальным направлением с получением изображений толщиной среза 1 мм.

В течение суток после выполнения обследования пациенты получали заключения. По результатам МСКТ-ангиографии проводилась оценка наличия и количества аневризм, их локализации и соотношения с костными структурами, размеров (диаметр купола и шейки аневризмы) и формы, обызвествления стенки и пристеночных тромбов, анатомии Виллизиева круга, извитостей и сужений просветов брахиоцефальных артерий. Оценка динамики изменения морфологии аневризм выполнялась одним и тем же квалифицированным рентгенологом для всех наблюдений в течение всего периода исследования по ранее использованной методике [13] с точностью до 0,1 мм в программной среде IntelliSpace Portal. Измерялись следующие параметры аневризм: N (neck) – шейка, диаметр наиболее широкой части шейки аневризмы; H (height) – высота аневризмы, расстояние от шейки до наиболее удаленной части купола аневризмы, измеренное перпендикулярно диаметру шейки; W (width) – ширина аневризмы, диаметр аневризмы в наиболее широкой части, измеренный перпендикулярно высоте; D (diameter) – диаметр материнского сосуда аневризмы вблизи шейки, измеренный перпендикулярно направлению сосуда. В случае неправильной (неокруглой) конфигурации аневризмы делают два взаимоперпендикулярных измерения, отражающие больший и меньший диаметры.

Критерием роста аневризмы считали увеличение более чем на 0,4 мм минимум в одном измерении или более чем на 0,5 мм в двух измерениях, или явное изменение формы аневризмы [14]. В работах, посвященных рисковой оценке роста средних и гигантских аневризм, подобные критерии составляют 1–2 мм [15], что составляет для них в среднем 20 и 5 % соответственно, однако для малых аневризм, на наш взгляд, эта оценка слишком грубая, поскольку в таком случае критерием роста будет увеличение размеров аневризмы на 50 % и более.

Вычислительная гемодинамика

Для проведения персонализированного моделирования необходимо наличие релевантной геометрии сосудов пациента, содержащей интересующую область исследования: место локализации патологии и окрестные сосуды, которые наиболее подвержены влиянию локальных изменений кровотока. Геометрия такой области строится на основе массива изображений в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), полученного после прохождения пациентом КТ. Для реконструкции 3D-области используются, как правило, изображения, которые представляют собой набор снимков срезов головного мозга в аксиальной (поперечной плоскости тела) проекции. Специализированное программное обеспечение, такое как ITK-Snap (пакет для трехмерной сегментации медицинских изображений), выполняет их автоматическую сегментацию с заданными пользователем настройками, к числу которых относится диапазон контраста пикселей, позволяющий убрать лишние шумы с изображения и предотвратить попадание артефактов в итоговую геометрию. В итоге были получены 3D-конфигурации сосудов Виллизиевого круга для всех пациентов, у кого КТ было хорошего качества.

Для каждой из построенных конфигураций в пакете ANSYS CFX 2020R2 (лицензия Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН) проведены численные расчеты без учета эффекта взаимодействия кровотока со стенкой артерии (задача с жесткими стенками). Для решения использована стандартная схема [16–18], реализованная в пакете ANSYS CFX 2020R2 [19]. Применена неструктурированная тетраэдрическая сетка, которая является «золотым стандартом» при расчетах гидродинамики областей течения с циркуляцией [19]. Для корректной реализации условий прилипания в численной постановке использован призматический слой ячеек вдоль стенок сосуда. Подобная постановка рекомендована для описания течения вязкой несжимаемой жидкости [19]. Для задания граничных условий на входных границах (inlet) Виллизиева круга пациентам был задан равномерный поток: во внутренние сонные артерии – с расходом 4,5 г/с, в базилярную (если она необходима) – с расходом 3,55 г/с [20]. Также на каждой выходной границе (outlet) задано условие типа «открытой границы» (opening), которое в случае возникновения рядом с ними вихрей позволяло жидкости свободно протекать обратно в конфигурацию. Давление на этих границах полагалось равным атмосферному. По результатам численного моделирования получали значения максимальной скорости в зоне аневризмы и максимальные значения касательного напряжения на стенке сосуда.

Статистический анализ

На основе полученных морфологических и гемодинамических параметров аневризм строилась модель предсказания роста аневризмы с использованием статистической модели логистической регрессии в программном пакете RStudio

Таблица 1. *Морфологические характеристики аневризм пациентов, мм*

Table 1. *Morphological characteristics of patients' aneurysms, mm*

Пациент	Возраст, лет	H				W				N				D			
		Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4
P1	35	8,5	9,5			5,3 г	6,0 г			2,4	2,8			2,5 × 2,3	2,3 × 2,4		
P2	66	5,4	5,3	5,3		4,6	4,6	4,8		3,1	3,0	3,1		3,4 × 3,3	3,4 × 3,5	3,8 × 3,9	
P3	66	2,1	1,9	2,0	2,0	1,8	2,1	2,2	2,2	2,1	2,4	2,9	2,9	4,1 × 4,0	4,1 × 4,1	4,3 × 4,1	4,3 × 4,4
P4	63	5,2	5,2			6,2	6,2			4,5	4,8			3,2 × 3,0	3,4 × 3,2		
P5	38		2,4	2,4			2,1	2,2			3,0	3,0			4,3 × 4,3	4,2 × 4,2	
P6	43	3,8	3,8			6,2 г	6,6 г			4,1	4,1			3,8 × 3,8	3,7 × 3,8		
P7	53	1,9	2,0	2,3	2,3	2,1	2,1	2,3	2,3	2,5	3,0	3,0	3,0	4,8 × 4,8	4,8 × 4,8	4,8 × 4,8	4,8 × 4,8
P8	39	1,7	1,7			2,3	2,2			2,6	2,6			3,6 × 3,8	3,6 × 3,8		
P9	54	3,2	3,5	3,6		3,5	3,5	4,3		3,0	3,0	3,0		2,3 × 2,4	2,4 × 2,4	2,4 × 2,5	
P10	59					5,0	5,1	5,2						4,0 × 2,9	3,9 × 2,8	4,0 × 3,2	
P11	68	1,6	1,6			1,9	1,9			2,4	2,3			4,9 × 5,0	4,8 × 5,0		
P12	63	1,7	1,8	2		2,0	2,7	2,7		3,2	3,9	3,9		5,3 × 5,3	5,2 × 5,2	5,2 × 5,2	
P13	69	3,2	3,2			4,2	4,2			5,1	5,4			4,3 × 4,4	4,3 × 4,4		
P14	61	1,5	1,5			1,5	1,5			2,3	2,4			4,3 × 3,9	4,4 × 3,8		
P15	74	4,7	5,2			4,7	4,7			3,1	3,0			2,9 × 2,9	2,9 × 3,0		
P16	71	23,0	15,1			18	20,3			17,0	8,5						
P17	76	11,0	11,3			10,1	10,1			4,0	4,0			3 × 4,9	3,3 × 4,7		
P18	67	4,9	4,9			6,1	6,2							3,3 × 3,4	3,3 × 3,3		
P19	61	2,2	2,0			2,1	2,1			1,9	2,8			4,3 × 4,5	4,3 × 4,1		

Таблица 2. *Гемодинамические характеристики аневризм пациентов*

Table 2. *Hemodynamic characteristics of patients' aneurysms*

Пациент	Максимальная скорость, м/с				Касательное напряжение на стенке, Па			
	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4
P2	71,55	61,97	52,73		19,52	16,99	13,57	
P3	58,10	51,80	50,70		19,15	14,92	18,52	
P4	45,40	50,20			10,91	12,86		
P5	116,00	150,00			27,95	17,04		
P6	73,50	72,50			23,60	20,97		
P7	68,36	52,61	57,11	43,3	18,84	14,42	23,52	41,51
P8	99,45	68,23			26,68	16,63		
P9	53,20	52,40	51,05		27,41	25,72	23,44	
P10	110,02	108,70	125,00		61,14	47,1	56,81	
P11	64,11	66,48			19,90	18,32		
P12		40,60	50,50			5,78	8,68	
P13	22,60	67,30				3,13	17,35	

на языке R версии 4.5.1. Первая итерация модели включала в себя анализ параметров для Наблюдения 1 и Наблюдения 2, а также возраст (аналогично модели PHASES [11]) и параметры изменения максимальной скорости и максимального значения касательного напряжения на стенке в зоне аневризмы в качестве регрессоров. Финальная версия включает в себя и Наблюдение 3, и Наблюдение 4, а также были добавлены параметры изменения размеров шейки аневризмы и диаметра материнского сосуда (аналогично работе [21]) в качестве регрессоров. Для регрессионного анализа выбирались пациенты только с полным набором данных (морфология и гемодинамика).

Результаты

По результатам измерений морфологических характеристик аневризм пациентов в динамике (табл. 1) и проведения численных расчетов, результаты которых представлены в табл. 2, получен массив данных долгосрочного наблюдения за пациентами с малыми церебральными аневризмами (пример см. на рис. 2). Модель прогноза роста аневризмы основана на данных, представленных в табл. 1 и 2. ROC-кривые первой итерации и финальной версии модели приведены на рис. 3, из которого видно, что площадь величина AUC увеличилась с 0,65 до 0,8, а коэффициенты регрессионной модели стали одного порядка по сравнению с моделью первой итерации. Это означает, что увеличение выборки вместе с добавлением в модель параметров изменения диаметра шейки аневризмы и изменения диаметров материнских сосудов улучшило качество прогнозирования роста аневризмы. Тем не менее полученные результаты измерения морфологических параметров указывают на отсутствие явных показаний к госпитализации пациентов, согласно, например, шкале PHASES [11]. На текущем этапе статистическая значимость модели прогноза роста аневризмы не достигнута (для всех коэффициентов регрессии $p > 0{,}05$). Увеличение выборки хотя бы до 90–120 пациентов [21], в зависимости от количества этапов измерения для каждого из них, позволит достигнуть статистической значимости для данной настройки логистической регрессии.

Обсуждение

Как упомянуто выше, малые церебральные аневризмы остаются одной из наименее исследованных церебральных сосудистых патологий, а разработка рисковых критериев для них приносит все больше и больше противоречащих друг другу результатов [22]. Все же, несмотря на тех-

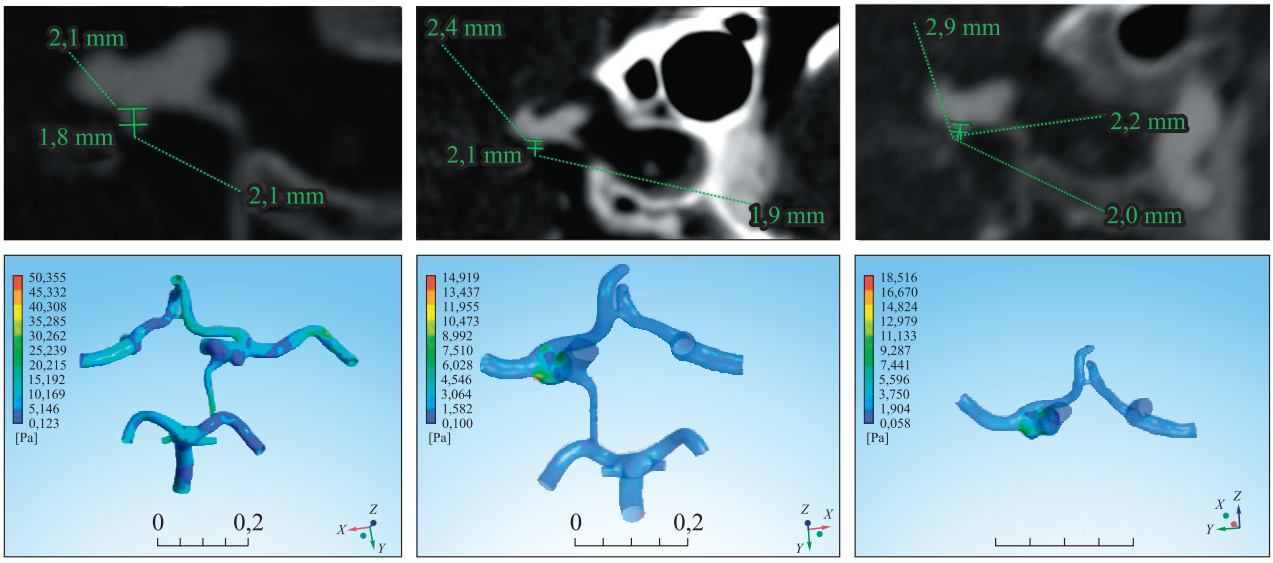


Рис. 2. *Результаты измерений морфологических характеристик и данные численных расчетов на примере Пациента Р3: верхний ряд – измерение размеров аневризмы, нижний ряд – результаты численного моделирования течения крови, слева направо – исходное состояние (Base-line), первое контрольное наблюдение (Follow Up), повторное контрольное наблюдение (Follow Up-1)*

Fig. 2. *The results of measurements of morphological characteristics and numerical calculations using the example of Patient P3: upper row - measurement of aneurysm size, lower row - results of numerical modeling of blood flow, from left to right - Base-line, Follow Up, Follow Up-1*

нические сложности, в этой области существует определенный прогресс. Например, благодаря развитию методики визуализации становится возможным использование данных о толщине стенки аневризмы и материнской артерии для расчета рисковых индексов церебральных аневризм [23]. А применение машинного обучения для автоматической сегментации области течения [24] позволяет существенно увеличить предсказательную способность моделей рискового анализа роста и разрыва церебральных аневризм. Между тем гемодинамические характеристики в большей части принимаются во внимание все же для какого-то конкретного состояния аневризмы, что, по нашему опыту [13], не дает полноценных оснований заявлять о росте или о стабилизации аневризмы.

Множество работ по данной тематике по-прежнему посвящены исследованию статистической значимости сложных комплексов морфологических и гидродинамических параметров [25–27]. Кроме того, абсолютно все подобные работы рассматривают одно конкретное состояние сосудистой сети пациента, не учитывая динамику. Однако, по нашему мнению, будущее анализа риска разрыва аневризм за простыми классификационными моделями, которые, например,

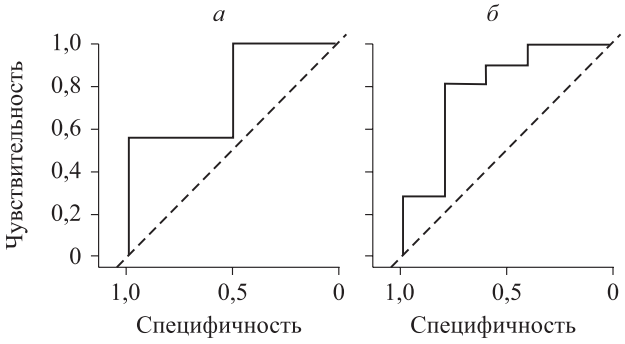


Рис. 3. *ROC-кривые для первой итерации (а) и финальной версии модели роста аневризмы (б)*

Fig. 3. *The ROC curve for the first iteration (a) and for the final version of the aneurysm growth model (б)*

стратифицируют риски возникновения аневризм в определенных местах внутричерепных артерий [28] или основаны на идеализированных подходах к оценкам геометрии [29], гемодинамики церебральных аневризм [30]. Такие подходы призваны уловить главные эффекты рассматриваемой патологии и минимальным образом учи-

тывают данные конкретного пациента, которые следует, на наш взгляд, использовать в валидационных целях для проверки разработанных математических и численных предиктивных моделей.

В основном работы, посвященные длительному наблюдению за протекающим заболеванием, являются сугубо медицинскими, в них рассматривается влияние лекарственных средств на процесс лечения аневризм [31], изменение техник скрининга аневризм [32] и влияние аневризм на качество жизни [33]. Исследования с продолжительным мониторингом морфологических и гемодинамических параметров практически отсутствуют. Главной новизной настоящей работы является то, что в ней представлены морфологические и гемодинамические параметры когорты реальных пациентов в динамике. Данные изменения морфологических характеристик укладываются в результаты статистического анализа, опубликованного в 2025 г. [34]: на временном отрезке в 20–40 месяцев в нашей когорте, согласно принятой медицинской трактовке, произошел рост аневризмы для четырех пациентов. Литературных данных по изменению гемодинамических параметров для сопоставления с полученными результатами найти не удалось.

Феномен изменения диаметра материнского (несущего) сосуда можно считать реальным анатомическим. Даже небольшие изменения углов могут приводить к существенной перестройке течения и перераспределению гемодинамической нагрузки и, как следствие, ремоделированию стенки и изменению диаметра материнской артерии. Феномен изменения конфигурации и просвета материнской артерии зафиксирован и анализируется в работах по изучению не только предикторов роста и разрыва аневризм [34], но и изменений гемодинамики после эндоваскулярного лечения аневризм [35]. Полученный результат показывает важность учета динамики морфологических показателей малых церебральных аневризм для построения моделей рискового анализа.

К безусловным ограничениям настоящей работы следует отнести малую выборку, неравномерное качество ангиографии на первом наблюдении у некоторых пациентов, ошибку оператора при измерениях морфологических характеристик аневризм и материнских сосудов, погрешности при восстановлении 3D-конфигураций сосудов Виллизиевого круга, а также ограничения модели логистической регрессии, в том числе ее статистическую устойчивость.

Заключение

На группе добровольцев с малыми церебральными аневризмами разработана математическая модель прогноза их роста. Модель показывает недостаточно высокую точность для ее непосредственного клинического применения, однако является первой в мире для аневризм подобного размера и основана на их динамическом наблюдении. Показано, что с увеличением размера базы данных пациентов точность разработанной модели повышается, что делает ее перспективной для клинического применения. Представлены уникальные данные о длительном наблюдении пациентов с малыми аневризмами.

Список литературы / References

1. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risk of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:1725–1733. doi: 10.1056/NEJM199812103392401

2. Zuurbier C.C., Molenberg R., Mensing L.A., Wermer M.J., Juvela S., Lindgren A. E. Jääskeläinen J.E., Koivisto T., Yamazaki T., Uyttenboogaart M., Aalbers M.W., Morita A., Tominari S., Arai H., Nozaki K., Murayama Y., Ishibashi T., Takao H., Gondar R., Bijlenga P., Rinkel G.J.E., Greving J.P., Ruigrok Y.M. Sex difference and rupture rate of intracranial aneurysms: an individual patient data meta-analysis. *Stroke.* 2022;53(2):362–369. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035187

3. Mahane K.B., Brown R.D., Meissner I., Piepgras D.G., Huston J., Zhang J., Torner J.C. Age-related differences in unruptured intracranial aneurysms: 1-year outcomes. *J. Neurosurg.* 2014;121(5):1024–1038. doi: 10.3171/2014.6.JNS121179

4. Чугунова С.А. Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):60–64. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-60-64

Chugunova S.A. Ethnic characteristics of location for cerebral aneurysms. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):60–64. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-60-64

5. Becerril-Gaitan A., Mokua C., Liu C., Nguyen T., Shaker F., Nguyen J., Gusdon A.M., Brown R.J., Cochran J., Blackburn S., Chen P.R., Dannenbaum M., Choi H.A., Chen C.J. Racial and ethnic differences in mortality and functional outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2024;55(6):1572–1581. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045489

6. Toader C., Eva L., Bratu B.-G., Covache-Busuioc R.-A., Costin H.P., Dumitrascu D.-I., Glavan L.A., Corlatescu A.D., Ciurea A.V. Intracranial

aneurysms and genetics: An extensive overview of genomic variations, underlying molecular dynamics, inflammatory indicators, and forward-looking insights. *Brain Sci*. 2023;13(10):1454. doi: 10.3390/brainsci13101454

7. O'Brien Jr D., O'Dell M.W., Eversol A. Delayed traumatic cerebral aneurysm after brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997;78(8):883–885 doi: 10.1016/S0003-9993(97)90205-7

8. Can A., Castro V.M., Yu S., Dligach D., Finan S., Gainer,V.S., Shadick N.A., Savova G., Murphy S., Cai T., Weiss S.T., Du R. Antihyperglycemic agents are inversely associated with intracranial aneurysm rupture. *Stroke.* 2018;49(1):34–39 doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019249

9. Sanchez S., Miller J.M., Samaniego E.A. Clinical scales in aneurysm rupture prediction. *Stroke Vasc. Interv. Neurol.* 2024;4(1):e000625. doi: 10.1161/SVIN.123.000625

10. Lee G.J., Eom K.S., Lee C., Kim D.W., Kang S.D. Rupture of very small intracranial aneurysms: incidence and clinical characteristics. *J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg.* 2015;17(3):217–222. doi: 10.7461/jcen.2015.17.3.217

11. Greving J.P., Wermer M.J., Brown R.D. Jr., Morita A., Juvela S., Yonekura M., Ishibashi T., Torner J.C., Nakayama T., Rinkel G.J., Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet. Neurol*. 2014;13(1):59–66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1

12. Neyazi B., Swiatek V.M., Skalej M., Beuing O., Stein K.P., Hattingen J., Preim B., Berg P., Saalfeld S., Sandalcioglu I.E. Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2020;13:1756286420966159. doi: 10.1177/1756286420966159

13. Тихвинский Д.В., Куянова Ю.О., Бервицкий А.В., Обединская Н.Р., Тулупов А.А., Паршин Д.В. Динамическое наблюдение изменения морфологических и гемодинамических характеристик малых церебральных аневризм. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2023;12(1):172–180. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-172-180

Tikhvinskii D.V., Kuyanova Yu.O., Bervitskiy A.V., Obedinskaya N.R., Tulupov A.A., Parshin D.V. Dynamic monitoring of morphological and hemodynamic evolution of small cerebral aneurysms. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 172–180. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-172-180

14. Chien A., Liang F., Sayre J., Salamon N., Villablanca P., Viñuela F. Enlargement of small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms in patients with no history of subarachnoid hemorrhage: the different factors related to the growth of single and multiple aneurysms. *J. Neurosurg.* 2013;119(1):190–197. doi: 10.3171/2013.3.JNS121469

15. Brinjikji W., Zhu Y.Q., Lanzino G., Cloft H.J., Murad M.H., Wang Z., Kallmes D.F. Risk factors for growth of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016;37(4):615–620. doi: 10.3174/ajnr.A4575

16. Kuyanova Y.O., Chupakhin A.P., Parshin D.V., Presnyakov S.S., Dubovoi A.V. Numerical study of the tee hydrodynamics in the model problem of optimizing the low-flow vascular bypass angle. *J. Appl. Mech. and Tech. Phys*. 2019;60(6):1038–1045. doi: 10.1134/S0021894419060087

17. Kuianova Iu.O., Dubovoy A.V., Parshin D.V. Towards the numerical assessment in solving the problem of the effectiveness of vascular anastomosis in neurosurgical operations. *J. Phys.: Conf. Ser*. 2019;1359:012085. doi: 10.1088/1742-6596/1359/1/012085

18. Tikhvinskii D., Kuianova J., Kislitsin D., Orlov K., Gorbatykh A., Parshin D. Numerical assessment of the risk of abnormal endothelialization for diverter devices: Clinical data driven numerical study. *J. Pers. Med*. 2022;12(4):652. doi:10.3390/jpm12040652

19. ANSYS CFX-Solver Theory Guide. Canonsburg, 2006. Available at: http://www.ansys.com/2006

20. Zarrinkoob L., Ambarki K., Wåhlin A., Birgander R., Eklund A., Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2015;35(4):648–654. doi: 10.1038/jcbfm.2014.241

21. Bujang M.A., Sa'at N., Bakar T.M.I.T.A., Joo L.C. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data. *Malays. J. Med. Sci.* 2018;25(4):122–130. doi: 10.21315/mjms2018.25.4.12

22. Swiatek V.M., Voss S., Sprenger F., Fischer I., Kader H., Stein K.P., Schwab R., Saalfeld S., Rashidi A., Behme D., Berg P., Sandalcioglu I.E., Neyazi B. Predictive modeling and machine learning show poor performance of clinical, morphological, and hemodynamic parameters for small intracranial aneurysm rupture. *Sci. Rep*. 2025;15(1):24051. doi: 10.1038/s41598-025-08478-1

23. Street S., Johnson M.D., Na J., Palmisciano P., Hoz S., Schaffer L., Shukla G., Grossman A., Smith M., Shirani P., Forbes J., Andaluz N., Dierker D., Prestigiacomo C.J. Validation of a mathematical model for rupture status of spherical intracranial aneurysms. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2025;16(4):400–409. doi: 10.1007/s13239-025-00782-1

24. Ru X., Zhang Z., Wang X., Liu J.Y., Zhu Y.C., Wu Z. automatic geometric quantification and rupture risk evaluation of 3D intracranial aneurysms. *In: 2025 IEEE International Conference on Acoustics,*

Speech and Signal Processing. 2025;1–5. doi: 10.1109/ICASSP49660.2025.10888305

25. Nagy J., Fenz W., Thumfart S., Maier J., Major Z., Stefanits H., Gollwitzer M., Oberndorfer J., Stroh N., Giretzlehner M., Sonnberger M., Gruber A., Rauch P.-R., Gmeiner M. Fluid structure Interaction analysis for rupture risk assessment in patients with middle cerebral artery aneurysms. *Sci. Rep*. 2025;15(1):1965. doi: 10.1038/s41598-024-85066-9

26. Cui X., Zhao Y., Wang L., Jin Y., Yang Z., Li Y., Zhao Z., Zhang H., Wei K., Sun Z., Huai P., Chen L., Yang X. Prevalence, geometry, and hemodynamics of small and medium-sized intracranial aneurysms with and without blebs in the Chinese Han population. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis*. 2025;17:11795735251364919. doi: 10.1177/11795735251364919

27. Tang Y., Wei H., Zhang Z., Fu M., Feng J., Li Z., Liu X., Wu Y., Zhang J., Chen T., You W., Xue R., Liu A., Zhuo Y., Jiang Y., Li Y., Li R., Liu P. Separate aneurysmal neck is essential for analyzing hemodynamics and predicting instability of intracranial aneurysms. *Ann. Med.* 2025;57(1):2539308. doi: 10.1080/07853890.2025.2539308

28. Aburto-Murrieta Y., Marquez-Romero J.M., Martínez-Arellano P., Serrano-Arias F.E., Montenegro-Rosales H.A., López-Mena D. Anatomical variations of the intracranial arteries and their association with intracranial aneurysms: Insights from digital subtraction angiographies. *Neuroradiol. J.* 2025;19714009251313516. doi: 10.1177/19714009251313516

29. Hume S, Tshimanga J.-M.I., Geoghegan P., Malan A.G., Ho W.H., Ngoepe M.N. Effect of pulsatility on the transport of thrombin in an idealized cerebral aneurysm geometry. *Symmetry*. 2022;14(1):133. doi: 10.3390/sym14010133

30. Nair P., Chong B.W., Indahlastari A., Lindsay J., DeJeu D., Parthasarathy V., Ryan J., Babiker H., Workman C., Gonzalez L.F., Frakes D. Hemodynamic characterization of geometric cerebral aneurysm templates. *J. Biomech*. 2016;49(11):2118–2126. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.034

31. Liu H., Feng W., Guan S., Li T., Mao G., Maimaitili A., Ma Y., Wang D., Ye M., Zhang H., Zhang P. Subgroup analysis of pipeline Flow-Diverter devices in the treatment of intracranial aneurysms: A long-term real-world study involving 190 patients. *Neurosurg. Rev.* 2025;48(1):1–8. doi: 10.1007/s10143-025-03830-5

32. Rinkel G.J., Ruigrok Y.M., Krings T., Etminan N., Vergouwen M.D. Advances in screening and management of unruptured intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*. 2025;24(11):958–968. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00265-0

33. Penchev P., Ivanov K., Milanova-Ilieva D., Gaydarski L., Kostov K., Boyadzhiev N., Petrov P.P., Mehandzhiev P., Hyusein R., Velchev V., Ilyov I., Kuzmanov V., Dzhikova G., Dobreva D., Toptchiyska L., Dimitrova V., Petrova V., Yorov S., Stanchev P., Gyulbaharov M., Husain N., Ramadanov N. Mental health and quality of life in patients with untreated unruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis of 417,152 patients with trial sequential analysis. *Brain Sci*. 2025;15(7):764. doi: 10.3390/brainsci15070764

34. Fattahi M., Abdollahi S.A., Alibak A.H., Hosseini S., Dang P. Influence of parent vessel feature on the risk of internal carotid artery aneurysm rupture via computational method. *Sci. Rep.* 2023;13(1):20544. doi: 10.1038/s41598-023-47927-7

35. Ma Y., Krepuska M., Madjidyar J., Schubert T., Thurner P., Kulcsar Z. Ongoing geometric remodeling of the parent artery after flow-diverter stent reconstruction in cerebral aneurysms: The device design matters. *World Neurosurg.* 2024;182:e597–e601.

Сведения об авторах:

Тихвинский Денис Вячеславович, ORCID: 0000-0001-8661-5345, e-mail: d.tikhvinskii@g.nsu.ru
Чутков Денис Сергеевич, ORCID: 0009-0007-6365-6823, e-mail: dench123456787@mail.ru
Бервицкий Анатолий Владимирович, ORCID: 0000-0001-9034-2212, e-mail: Dr.abervitskiy@gmail.com
Резакова Мария Викторовна, ORCID: 0000-0002-3976-8979, e-mail: m.rezakova@g.nsu.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Станкевич Юлия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Паршин Даниил Васильевич, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-2496-3042, e-mail: danilo.skiman@gmail.com

Information about the authors:

Denis V. Tikhvinskii, ORCID: 0000-0001-8661-5345, e-mail: d.tikhvinskii@g.nsu.ru
Denis S. Chutkov, ORCID: 0009-0007-6365-6823, e-mail: dench123456787@mail.ru
Anatoliy V. Bervitskiy, ORCID: 0000-0001-9034-2212, e-mail: Dr.abervitskiy@gmail.com
Mariya V. Rezakova, ORCID: 0000-0002-3976-8979, e-mail: m.rezakova@g.nsu.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Yuliya A. Stankevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7959-5160, e-mail: stankevich@tomo.nsc.ru
Daniil V. Parshin, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-2496-3042, e-mail: danilo.skiman@gmail.com

Поступила в редакцию 03.09.2025
После доработки 23.11.2025
Принята к публикации 13.01.2026

Received 03.09.2025
Revision received 23.11.2025
Accepted 13.01.2026

УДК 616-832.004.2:616-073.8:547.914.4 DOI: 10.18699/SSMJ20260116
Оригинальное исследование / Research article

МРТ-исследование миелинпротекторного эффекта амида бетулоновой кислоты у мышей в модели рассеянного склероза

А.А. Ходаков[1], К.Н. Сорокина[2], С.В. Айдагулова[1, 3], И.В. Сорокина[1], Т.Г. Толстикова[1, 2]

[1] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

[3] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

С появлением неинвазивных визуализационных методов (МРТ и оптической когерентной томографии) появилась возможность выявлять у больных рассеянным склерозом (РС) ранние дегенеративные изменения в ЦНС, вызванные демиелинизацией, воспалением, аксональными потерями, которые обычно скрыты симптомами острого воспаления. Возможность ранней диагностики смещает фокус в поиске эффективных средств лечения РС к агентам, повышающим ремиелинизацию. Большой интерес в связи с этим вызывают индукторы сигнального пути транскрипционного фактора Nrf2, к которым относятся пентациклические тритерпеноиды, проявляющие нейропротекторные свойства в моделях РС. В Новосибирском институте органической химии СО РАН синтезирован амид бетулоновой кислоты (АБК) – лупановый тритерпеноид с выраженной цитопротекторной активностью, выявленной *in vivo* в моделях токсического и воспалительного генеза. Целью работы являлась оценка миелинпротекторных свойств АБК в модели токсической демиелинизации, вызванной купризоном. **Материал и методы**. Эксперимент проводили на 50 самцах мышей линии C57Bl/6 возрастом 8 недель. Всем животным, кроме интактных, вместо воды для питья давали 0,3%-й водный раствор купризона. АБК вводили опытным группам внутрижелудочно в дозах 50 и 100 мг/кг пять раз в неделю в течение 8 недель на фоне купризоновой интоксикации. Контрольные животные получали водно-твиновую смесь. Референсной группе вводили подкожно дважды в неделю 17β-эстрадиол (Sigma-Aldrich, США) в дозе 0,2 мкг на мышь в вазелиновом масле (0,1 мл). Интактная группа манипуляциям не подвергалась. Миелинпротекторный эффект оценивали относительно контроля по изменению площади мозолистого тела головного мозга, которую определяли на Т2-взвешенных изображениях методом МРТ на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (11,7 Тл, Bruker BioSpin, ФРГ). Перед МРТ животных наркотизировали смесью кислорода и изофлурана (200 мл мин, 1,5 % изофлурана). **Результаты и их обсуждение**. Установлено, что 8-недельное воздействие купризона вызывает снижение площади мозолистого тела в контрольной группе на 60 % относительно интактных мышей. Введение АБК в дозе 50 мг/кг уменьшает потери миелина на 33 % ($p < 0,001$), а в дозе 100 мг кг – на 20 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. 17β-эстрадиол уменьшает демиелинизирующее действие купризона на 17 % ($p < 0,05$). При этом достоверные различия с интактными животными в показателях площади мозолистого тела сохраняются во всех экспериментальных группах. Таким образом, АБК и 17β-эстрадиол оказывают схожие по характеру миелинпротекторные эффекты, хотя механизмы ремиелинизации у этих агентов, очевидно, разные. Потенциальная значимость АБК как миелинпротекторного агента обусловлена его способностью активировать внутриклеточные сигнальные каскады, связанные с антиоксидантным и противовоспалительным действием. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о способности АБК стимулировать процессы ремиелинизации, пролонгируя ее в условиях хронической демиелинизации, вызванной длительным воздействием купризона. Миелинпротекторный эффект АБК носит дозозависимый характер, что подтверждается литературными данными о концентрационной зависимости свойств лупановых тритерпеноидов как регуляторов различных внутриклеточных сигнальных сетей.

Ключевые слова: рассеянный склероз, купризоновая демиелинизация, амид бетулоновой кислоты, МРТ, ремиелинизация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ № 075-00365-25-00. МРТ выполнена в Центре коллективного пользования «SPF-виварий» ФИЦ ИЦиГ СО РАН.

Автор для переписки. Сорокина И.В., e-mail: sorokina.irina55@gmail.com

Для цитирования. Ходаков А.А., Сорокина К.Н., Айдагулова С.В., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г. МРТ-исследование миелинпротекторного эффекта амида бетулоновой кислоты у мышей в модели рассеянного склероза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):176–182. doi: 10.18699/SSMJ20260116

MRI study of myelin-protective effect of betulonic acid amide in a mouse model of multiple sclerosis

A.A. Khodakov[1], K.N. Sorokina[2], S.V. Aydagulova[1, 3], I.V. Sorokina[1], T.G. Tolstikova[1, 2]

[1] N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 9

[2] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

[3] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

With appearance of non-invasive imaging techniques (MRI and optical coherence tomography), it has become possible to detect early degenerative changes in the central nervous system in patients with multiple sclerosis (MS) caused by demyelination, inflammation, axonal loss, usually hidden by symptoms of acute inflammation. The possibility of early diagnosis shifts the focus in the search for effective MS treatments to the agents that enhance remyelination. The inducers of the Nrf2 transcription factor signaling pathway, such as pentacyclic triterpenoids which exhibit neuroprotective properties in MS models, are of great interest in this regard. Amide of betulonic acid (ABA), a lupane triterpenoid with pronounced cytoprotective activity, was synthesized in Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the SB RAS, and was studied in vivo models of toxic and inflammatory genesis. The aim of the work was to evaluate the myelin-protective properties of ABA in a model of toxic demyelination caused by cuprizon**. Material and methods.** The experiment was carried out on fifty C57Bl/6 male mice 8 weeks aged. All animals, except intact group, received 0.3 % aqueous solution of cuprizon instead of drinking water. ABA was administered orally at the doses of 50 and 100 mg/kg five times a week for 8 weeks at the same time of the cuprizone drinking. Control animals received a water-tween mixture. The reference group was subcutaneously injected twice a week with 17b-estradiol (Sigma-Aldrich, USA) at a dose of 0.2 μg per mouse in mineral oil (0.1 ml). The intact group was not manipulated. The myelin-protective effect was evaluated versus control as the changes in the area of the corpus callosum of the brain, which was determined on T2-weighted images using MRI on an ultra-high-field 11.7 T BioSpec 117/16 USR tomograph (Bruker BioSpin, FRG). Before MRI, the animals were anesthetized with a mixture of oxygen and isoflurane (200 ml/min, 1.5 % isoflurane). **Results and their discussion.** It is found that 8-week exposure to cuprizon causes a 60 % decrease in the area of the corpus callosum in the control group relative to intact mice. Administration of ABA at a dose of 50 mg / kg reduces myelin loss by 33 % ($p<0.001$), and at a dose of 100 mg / kg – by 20 % ($p < 0.01$) compared with the control. 17b-estradiol reduces the demyelinating effect of cuprizon by 17 % ($p < 0.05$). At the same time, significant differences in the area of the corpus callosum with intact animals persist in all experimental groups. Thus, ABA and 17b-estradiol have similar myelin-protective effects, although the remyelination mechanisms of these agents are obviously different. The potential significance of ABA as a myelin-protective agent is due to its ability to activate intracellular signaling cascades associated with antioxidant and anti-inflammatory effects. **Conclusions.** The data obtained indicate the ability of ABA to stimulate remyelination processes, prolonging it in conditions of chronic demyelination caused by long cuprizon exposition. The myelin-protective effect of ABA is dose-dependent, which is confirmed by literature data concerning the dose dependence of the properties of lupane triterpenoids as regulators of various intracellular signaling pathways.

Key words: multiple sclerosis, cuprizone-induced demyelination, betulonic acid amide, MRI, remyelination.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work was supported by State Assignment No. 075-00365-25-00. MRI was made on the equipment of Center of collective use “SPF-Vivarium” Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Correspondence author. Sorokina I.V., e-mail: sorokina.irina55@gmail.com

Citation. Khodakov A.A., Sorokina K.N., Aydagulova S.V., Sorokina I.V., Tolstikova T.G. MRI study of myelin-protective effect of betulonic acid amide in a mouse model of multiple sclerosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):176–182. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260116

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным дегенеративным заболеванием ЦНС с наиболее высокой инвалидизацией в молодом возрасте среди нетравматических неврологических патологий [1]. Несмотря на то что первичным процессом РС является иммуногенное воспаление, наиболее фатальные последствия имеет демиелинизация аксонов, которая со временем приводит к атрофии белого и серого вещества ЦНС, уменьшению объема мозговой паренхимы, нарастанию симптомов неврологического дефицита [2]. До недавнего времени основное внимание в лечении РС уделялось противовоспалительной и иммунодепрессивной терапии, однако с появлением неинвазивных визуализационных методов (МРТ и оптической когерентной томографии) появилась возможность выявлять ранние дегенеративные изменения в тканях ЦНС, вызванные демиелинизацией, воспалением, аксональными потерями, глиозом и отеком, которые обычно скрыты симптомами острого воспаления [3]. Возможность ранней диагностики смещает фокус в поиске эффективных средств лечения РС к агентам, стимулирующим ремиелинизацию. Решение этой проблемы осложняется недостаточным пониманием патогенетических механизмов нейродегенерации и отсутствием четких критериев нейропротекции, что раздвигает рамки поиска таких агентов среди соединений различных структурных типов. В последнее время в группе препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), появился диметилфумарат (текфидера), действие которого основано на индукции транскрипционного фактора Nrf2, повышающего экспрессию антиоксидантных и противовоспалительных ферментов, что ведет к снижению демиелинизации и стимулирует ремиелинизацию [4]. Также в фокусе внимания клиницистов остаются стероидные гормоны – 17β-эстрадиол и прогестерон, предотвращающие прогрессию РС у беременных пациенток. Эффективность гормонов подтверждена в экспериментальных моделях РС и в проспективном клиническом исследовании на 400 больных РС [5].

Успешный опыт клинического применения диметилфумарата в лечении РС показывает высокую перспективность индукторов Nrf2 как средств, стимулирующих ремиелинизацию проводников в ЦНС, а также повышает интерес к поиску подобных агентов среди соединений различных классов. В последнее время появился ряд публикаций, посвященных исследованию нейропротекторных свойств пентациклических тритерпеноидов лупанового [6], урсанового [7] и олеанолового [8] ряда на моделях РС. Показано, что нейропротекторный эффект тритерпеноидов основан на противовоспалительном и иммуномодулирующем действии, а также активации сигнального пути редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2. В Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН синтезирован амид бетулоновой кислоты (АБК) – лупановый тритерпеноид, проявляющий выраженную цитопротекторную активность *in vivo* в моделях токсического и воспалительного генеза (модель токсического гепатита с фиброзом печени [9], модель полиорганных повреждений, вызванных комбинацией цитостатических препаратов [10], модель остеомиелита, вызванного инокуляцией золотистого стафилококка [11], модель хронического атрофического гастрита [12]). Целью работы являлась оценка миелинпротекторных свойств АБК при демиелинизации аксонов, индуцированной купризоном в ЦНС мышей. Данная модель РС широко используется для изучения как дегенеративных, так и регенеративных процессов в ЦНС в отсутствие первичного аутоиммунного воспаления [13].

Материал и методы

Изучаемым веществом являлся β-аланинамид бетулоновой кислоты (N-[3-оксо-20(29) лупен-28-оил]-3-аминопропионовая кислота), чистотой 99,9 %, синтезированный в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. В качестве референсного вещества взят коммерчески доступный 17β-эстрадиол (Sigma-Aldrich, США).

Эксперимент проводили на самцах мышей линии C57Bl/6 возрастом 8 недель, полученных из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных условиях с контролируемой температурой и влажностью, 12-часовым циклом света и темноты, со свободным доступом к питью и стандартному гранулированному корму. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях. Дизайн экспериментов и методы, использованные в работе, одобрены биоэтической комиссией Новосибирского института органической химии, протокол № Р-14-2023-03-05 от 21.03.2025.

В работе использовали модель токсической купризоновой демиелинизации [14]. Мышей де-

лили на пять групп по 10 особей в каждой: две опытных, референсную, контрольную и интактную. Всем животным, кроме интактных, вместо воды для питья давали водный раствор купризона (ОАО «Реактив», Россия) в концентрации 0,3 %, интактным мышам – чистую воду. АБК вводили опытным группам в виде взвеси в воде с Твином-80 (1 %) внутрижелудочно в дозах 50 и 100 мг/кг пять раз в неделю в течение 8 недель на фоне купризоновой интоксикации. Контрольные животные получали тем же способом эквивалентное количество водно-твиновой смеси. Референсной группе вводили подкожно дважды в неделю 17β-эстрадиол в дозе 0,2 мкг на мышь в фармакопейном вазелиновом масле (в объеме 0,1 мл). Дозировка и способ введения гормона выбраны из литературных источников, посвященных исследованию его свойств в моделях РС [5]. Интактные животные манипуляциям не подвергались.

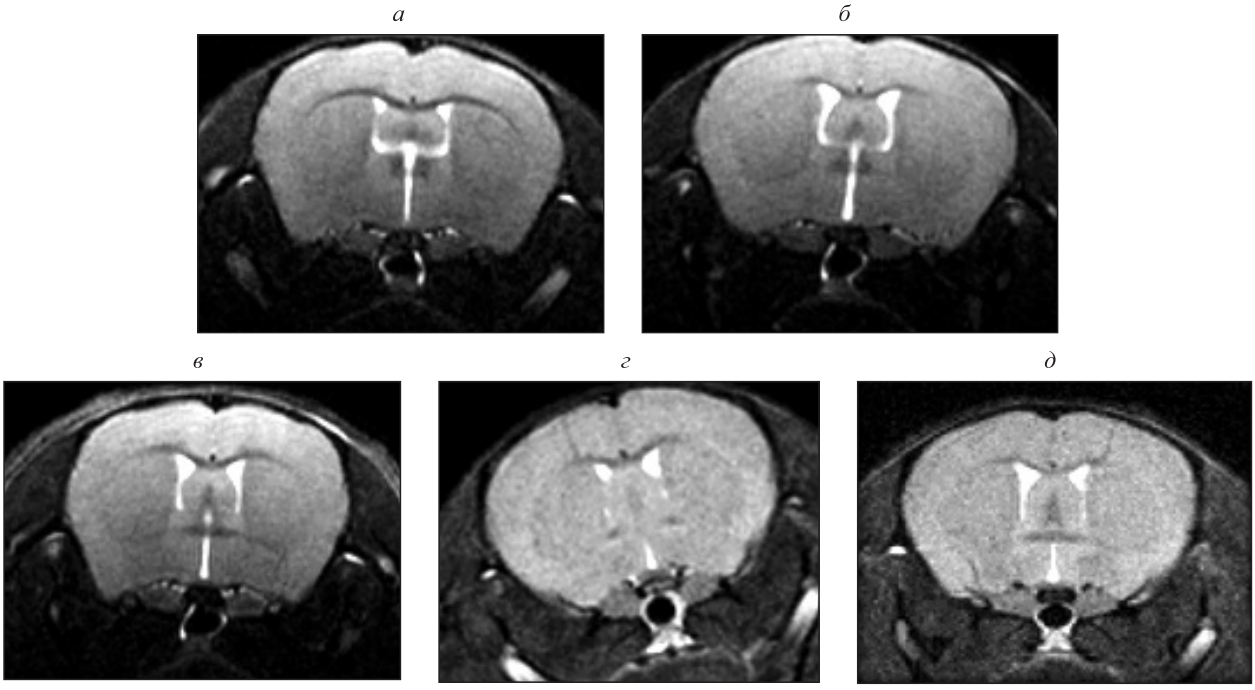
Миелинпротекторный эффект оценивали относительно контроля по изменению площади мозолистого тела головного мозга, которую определяли на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ), полученных с помощью МРТ с использованием трекинг-методики оценки площади гипоинтенсивного МР-сигнала. МРТ-исследование проводили на базе Центра коллективного пользования «SPF-виварий» ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (11,7 Тл, Bruker BioSpin, ФРГ) (оператор – к.б.н, с.н.с. Ромащенко А.В.). Т2-ВИ получали методом RARE (Rapid Acquisition with Refocused Echoes) (TE = 3,7 мс, TR = 800 мс) со следующими параметрами изображения: размер 2,0 × 2,0 см, матрица 512 × 512 точек, толщина среза 0,5 мм, расстояние между срезами 0,5 мм, количество срезов 15, ориентация срезов – аксиальная). Анатомическую область измерений – мозолистое тело – оценивали на уровне 8–11 срезов, при условии выставления первого среза по дорзальным отделам обонятельной луковицы, согласно данным стереотаксического атласа мозга мыши [14]. Перед МРТ животных наркотизировали смесью кислорода и изофлурана (200 мл/мин, 1,5 % изофлурана). Для предварительной анестезии использовали 4%-ю газовую смесь изофлурана с кислородом.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). При определении нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Попарное сравнение групп выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее по группе, m – стандартная ошибка. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Особенностью купризоновой модели является образование мелких очагов деструкции миелина в белом и сером веществе головного мозга мышей в период с 3-й по 5-ю неделю введения токсина [15]. Параллельно с этим в ЦНС активируется спонтанная ремиелинизация, которая достигает пика на 6-й неделе интоксикации. Дальнейшее введение купризона вызывает у мышей хроническую демиелинизацию, которая носит необратимый характер, клинически соответствующий прогредиентной форме РС. В нашем эксперименте 8-недельное субхроническое введение с питьем купризона сопровождалось появлением у мышей контрольной группы признаков деструктивного поражения белого вещества головного мозга, которые хорошо визуализируются в толстых пучках комиссуральных проводников мозолистого тела. В отличие от интактных животных, мозолистое тело которых на Т2-ВИ имело четко очерченные границы и большую протяженность в медиально-латеральном направлении (рисунок а), у мышей контрольной группы наблюдалось снижение контраста изображений, размытость контуров комиссуры, заметное уменьшение продольных размеров и признаки отека (рисунок б).

Под действием АБК, вводимого в дозе 50 мг кг (рисунок в) состояние мозолистого тела заметно улучшилось, возросла контрастность изображения, увеличилась площадь миелина в средней части мозолистого тела, однако его горизонтальные размеры не достигли нормы. В группах мышей с введением тритерпеноида в дозе 100 мг/кг (рисунок г) и 17β-эстрадиола (рисунок д) отмечено лишь небольшое улучшение в состоянии миелина по сравнению с контролем, выраженность поражения мозолистого тела у животных этих групп носила промежуточный характер между интактной и контрольной группами. Описанные изменения подтверждаются величиной площади мозолистого тела, подсчитанной на томограммах. Показано, что 8-недельное воздействие купризона вызывает ее снижение в контроле на 60 % относительно интактных мышей (таблица), введение АБК в дозе 50 и 100 мг/кг, 17β-эстрадиола уменьшает потери миелина соответственно на 33 % ($p < 0,001$), 20 % ($p < 0,01$) и 17 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, при этом статистически значимые различия с интактными животными по площади мозолистого тела сохраняются во всех экспериментальных группах (см. таблицу).



Визуализация мозолистого тела на аксиальных срезах головного мозга мышей экспериментальных групп (Т2-ВИ) в модели купризоновой демиелинизации: интактная группа (а), купризон (б), купризон + АБК (50 мг/кг) (в), купризон + АБК (100 мг/кг) (г), купризон + 17β-эстрадиол (д)

Visualization of the corpus callosum of experimental mice on the coronal plane sections (T2-weighted images) in the model of cuprizon demyelination: intact group (a), cuprizone (б), cuprizon + ABA (50 mg/kg) (в), cuprizon + ABA (100 mg/kg) (г), cuprizon + 17β-estradiol (д)

Влияние АБК и 17β-эстрадиол на площадь мозолистого тела головного мозга мышей в модели купризоновой демиелинизации

Effect of ABA and 17β-estradiol on the area of the brain corpus callosum in mice in the cuprizone demyelination model

Группа	Площадь мозолистого тела	
	В пикселях	В % к норме
Интактная	215±14	100
Купризон	89±11$^{###}$	41
Купризон + АБК (50 мг/кг)	160±6$^{***,###}$	74
Купризон + АБК (100 мг/кг)	133±10$^{**,###}$	62
Купризон + 17β-эстрадиол	124±14$^{*,###}$	58

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и интактной группы (### – при $p < 0,001$).

Представленные результаты показывают, что в условиях субхронического воздействия купризона АБК стимулирует ремиелинизацию аксонов, снижая потери миелина в мозолистом теле мышей, миелинпротекторное действие тритерпеноида подобно таковому 17β-эстрадиола. Таким образом, можно заключить, что АБК и 17β-эстрадиол оказывают схожие по характеру миелинпротекторные эффекты, хотя механизмы, участвующие в ремиелинизации, у этих агентов, очевидно, разные. Потенциальная значимость АБК как миелинпротекторного агента вытекает из его способности активировать внутриклеточные сигнальные каскады, связанные с антиоксидантным и противовоспалительным действием. Подобными свойствами обладают многие растительные три-

терпеноиды, а также их производные. Один из них – бетулоновая кислота – является основной структурой в молекуле АБК, во многом определяющей его свойства. Недавно опубликованный обзор [16], обобщающий известные на сегодняшний день данные о молекулярных механизмах действия бетулоновой кислоты и ее производных, подтверждает высокий потенциал этих соединений как нейропротекторных агентов.

Заключение

Результаты МРТ-исследования мозолистого тела головного мозга показывают, что 8-недельное введение купризона с питьем вызывает в аксонах мышей значимые потери миелина, что свидетельствует о развитии в ЦНС хронической демиелинизации. Согласно литературным данным [13], она начинается на 7-й неделе интоксикации по завершении предшествующей недели спонтанной ремиелинизации. Введение АБК на фоне купризона существенно сокращает степень демиелинизации, что подтверждается визуальной оценкой состояния мозолистого тела и его площадью на Т2-ВИ. Полученные данные свидетельствуют о способности тритерпеноида стимулировать процессы ремиелинизации, пролонгируя ее в условиях хронической демиелинизации, вызванной длительным воздействием купризона. Миелинпротекторный эффект АБК носит дозозависимый характер, что подтверждается литературными данными о концентрационной зависимости свойств тритерпеноидов как регуляторов различных внутриклеточных сигнальных сетей [16].

Список литературы / References

1. Stadelmann C., Wegner C., Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration – recent insights from MS pathology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1812(2):275–282. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.07.007

2. Прахова Л.Н., Магонов Е.П., Ильвес А.Г., Богдан А.А., Катаева Г.В., Малахова Е.С., Савинцева Ж.И., Столяров И.Д., Трофимова Т.Н. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом. *Бюл. сиб. мед.* 2013;12(3):52–60. doi: 10.20538/1682-0363-2013-3-52-60

Prakhova L.N., Magonov Ye.P., Il'ves A.G., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Malakhova Ye.S., Savintseva Zh.I., Stolyarov I.D., Trofimova T.N. Effect of neurodegenerative changes in the brain on the formation of the desease clinical picture in patients with multiple sclerosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(3):52–60. [In Russian] doi: 10.20538/1682-0363-2013-3-52-60

3. Filippi M., Rocca M.A. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology*. 2011;259(3):659–681. doi: 10.1148/radiol.11101362

4. Шмидт Т.Е. Диметилфумарат (текфидера) – препарат первого ряда выбора для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2017;117(11):140–145. doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145

Shmidt T.E. Dimethyl fumarate (tecfidera) is the first line treatment choice in patients with remitting multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psykhiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(11):140–145. [In Russian] doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145

5. Acs P., Kipp M., Norkute A., Johann S., Clarner T., Braun A., Berente Z., Komoly S., Beyer C. 17β-estradiol and progesterone prevent cuprizone provoked demyelination of corpus callosum in male mice. *Glia*. 2009;57(8):807–814. doi: 10.1002/glia.20806

6. Blaževski J., Petković F., Momčilović M., Paschke R., Kaluđerović G.N., Mostarica Stojković M., Miljković D. Betulinic acid regulates generation of neuroinflammatory mediators responsible for tissue destruction in multiple sclerosis in vitro. *Acta Pharmacol. Sin*. 2013;34(3):424–431. doi: 10.1038/aps.2012.181

7. Zhang Y., Li X., Ciric B., Curtis M.T., Chen W.J., Rostami A., Zhang G.X. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(16):9082–9093. doi: 10.1073/pnas.2000208117

8. Yang L., Calingasan N.Y., Thomas B., Chaturvedi R.K., Kiaei M., Wille E.J., Liby K.T., Williams C., Royce D., Risingsong R. Neuroprotective effects of the triterpenoid, CDDO methyl amide, a potent inducer of Nrf2-mediated transcription. *PloS ONE*. 2009;4(6):e5757. doi: 10.1371/journal.pone.0005757

9. Семенов Д.Е., Жукова Н.А., Иванова Е.П., Сорокина И.В., Баев Д.С., Непомнящих Г.И., Толстикова Т.Г., Бирюкова М. Гепатопротекторные свойства амида бетулоновой кислоты и гептрала при токсическом поражении печени тетрахлорметаном в сочетании с этанолом. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;158(9):320–326.

Semenov D.E., Zhukova N.A., Ivanova E.P., Sorokina I.V., Baev D.S., Nepomnyashchikh G.I., Tolstikova T.G., Biryukova M.S. Hepatoprotective properties of betulonic acid amide and heptral in toxic liver injury induced by carbon tetrachloride in combination with ethanol. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;158(3):336-341. doi: 10.1007/s10517-015-2756-5

10. Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Сорокина И.В., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Салахутдинов Н.Ф. Корректор цитостатической полихимиотерапии. Пат. РФ 2353623, опубл. 24.07.2009.

Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Sorokina I.V., Shul'ts E.E, Petrenko N.I., Salakhutdinov N.F. Cyto-

static polychemotherapy corrector. Patent RF 2353623, published 24.07.2009. [In Russian].

11. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Жукова Н.А., Попов С.А., Козлова Л.П., Шульц Э.Э., Жураковский И.П., Аутеншлюс А.И., Маринкин И.О. Средство для лечения остеомиелита. Пат. РФ 2604124, опубл. 10.12.2016.

Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Zhukova N.A., Popov S.A., Kozlova L.P., Shul'ts E.E., Zhurakovskiy I.P., Autenshlyus A.I., Marinkin I.O. A remedy for the treatment of osteomyelitis. Patent RF 2604124, published 10.12.2016. [In Russian].

12. Аутеншлюс А.И., Жураковский И.П., Маринкин И.О., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А., Сорокина И.В., Борисова М.С., Попов С.А. Средство для лечения хронического атрофического гастрита. Пат. РФ 2623866, опубл. 29.06.2017.

Autenshlyus A.I., Zhurakovskiy I.P., Marinkin I.O., Tolstikova T.G., Zhukova N.A., Sorokina I.V., Borisova M.S., Popov S.A. Treatment for chronic atrophic gastritis. Patent RF 2623866, published 29.06.2017. [In Russian].

13. Kipp M., Clarner T., Dang J., Copray S., Beyer C. The cuprizone animal model: new insights into an old story. *Acta Neuropathol*. 2009;118(6):723–736. doi: 10.1007/s00401-009-0591-3

14. Khodanovich M.Y., Sorokina I.V., Glazacheva V.Y., Akulov A.E., Nemirovich-Danchenko N.M., Romashchenko A.V., Tolstikova T.G., Mustafina L.R., Yarnykh V.L. Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Sci. Rep*. 2017;7(1):46686. doi: 10.1038/46686

15. Kipp M. How to use the cuprizone model to study de-and remyelination. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(3):1445. doi: 10.3390/ijms25031445

16. Lou S., Dai C., Wu Y., Wang L., Jin Y., Shen N., Lv W., Wu M., Xu X., Han J. Betulonic acid: A review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms. *Eur. J. Pharmacol*. 2025:177518. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177560

Сведения об авторах:

Ходаков Антон Анатольевич, e-mail: khodakov_cns@mail.ru
Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru
Сорокина Ирина Васильевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina.irina55@gmail.com
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

Information about the authors:

Anton A. Khodakov, e-mail: khodakov_cns@mail.ru
Kseniya N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Svetlana V. Aydagulova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru
Irina V. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2054-1467, e-mail: sorokina.irina55@gmail.com
Tatyana G. Tolstikova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025
После доработки 14.10.2025
Принята к публикации 03.01.2026

Received 01.09.2025
Revision received 14.10.2025
Accepted 03.01.2026

УДК 616.8-092:616.831-005:616-009.1 DOI: 10.18699/SSMJ20260117
Оригинальное исследование / Research article

фМРТ-ЭЭГ-корреляции в интерактивном исследовании церебральной моторной сети при ишемическом инсульте

Н.А. Хрущева[1, 2], К.В. Калгин[3], Д.А. Новиков[1], Д.В. Клебанский[1, 3], А.А. Савелов[3, 4], А.А. Тулупов[3, 4], М.Б. Штарк[1]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

[3] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

[4] Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Технологии нейробиоуправления (НБУ) обеспечивают интерактивный режим саморегуляции моторной системы мозга в реабилитации инсульта. Слияние нейрофизиологических сигналов двух модальностей, гемодинамического (функциональная МРТ) и электрофизиологического (ЭЭГ), в контуре обратной связи позволяет восполнить ограничения каждой технологии нейровизуализации в отдельности и помогает раскрыть церебральные механизмы двигательного (пере)обучения. Цель исследования – изучение согласованных изменений сигнала фМРТ и мощности сенсомоторного ритма ЭЭГ во время воображения движения ногой в сессиях фМРТ-ЭЭГ-НБУ у пациента с инсультом. **Материал и методы.** Пациент с правосторонним гемипарезом после инсульта давностью 6 недель обучался воображению движения паретичной ногой в пяти сеансах фМРТ-ЭЭГ-НБУ. Шкала обратной связи на 2/3 определялась уровнем усиления сигнала фМРТ из дополнительной моторной области (SMA) и представительства ноги в моторной коре ($M1^F$) левого полушария и на 1/3 – десинхронизацией ритмов ЭЭГ в мю- (8–13 Гц) и бета2-диапазонах (18–26 Гц) в центральной области (электрод Cz по системе 10–20). **Результаты и их обсуждение.** В большинстве прогонов НБУ пациент добивался десинхронизации мю- и бета2-ритмов ЭЭГ и увеличения сигнала фМРТ регионов интереса. Активация левой $M1^F$ ассоциировалась с десинхронизацией мю-ритмов, что согласуется с данными литературы. Подавление как мю-, так и бета2-диапазонов коррелировало ($p < 0,05$) с активацией премоторной коры билатерально, первичной моторной коры справа, а также переднего таламуса и переднего островка правого полушария, указывая на вовлечение сохранного полушария в планирование и контроль движения. Преобладание активации гомологичных регионов неповрежденного полушария, а также вовлечение узлов сети значимости и дорзальной сети внимания согласуется с гипотезой о глобальной функциональной перестройке мозга после инсульта; о том же свидетельствует укрепление внутриполушарной функциональной связи SMA–$M1^F$ билатерально к концу курса. **Заключение.** Впервые проведен анализ взаимосвязей сигналов фМРТ и ЭЭГ в сеансах на бимодальной платформе НБУ у пациента с постинсультным парезом ноги. Показано, что волевое управление активностью $M1^F$ и SMA пораженного полушария активирует также гомологичные регионы противоположного полушария и рекрутирует узлы когнитивных сетей, демонстрируя ассоциации с мощностью мю- и бета2-диапазонов ЭЭГ на центральных отведениях.

Ключевые слова: нейробиоуправление, одновременная запись фМРТ-ЭЭГ, фМРТ-ЭЭГ-корреляции, воображение движения, инсульт.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины.

Благодарности. Савелов А.А. и Тулупов А.А. благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ- и ЭЭГ-оборудованию.

Автор для переписки. Хрущева Н.А., e-mail: Khrunks@mail.ru

Для цитирования. Хрущева Н.А., Калгин К.В., Новиков Д.А., Клебанский Д.В., Савелов А.А., Тулупов А.А., Штарк М.Б. фМРТ-ЭЭГ-корреляции в интерактивном исследовании церебральной моторной сети при ишемическом инсульте. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):183–193. doi: 10.18699/SSMJ20260117

fMRI-EEG correlations in an interactive study of the cerebral motor network in ischemic stroke

N.A. Khrushcheva[1, 2], K.V. Kalgin[3], D.A. Novikov[1], D.V. Klebansky[1, 3], A.A. Savelov[3, 4], A.A. Tulupov[3, 4], M.B. Shtark[1]

[1] *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

[3] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

[4] *International Tomography Center of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Neurofeedback (NF) technologies provide an interactive mode of self-regulation of the brain motor system in stroke rehabilitation. Simultaneous presentation of signals of two modalities, hemodynamic (functional MRI) and electrophysiological (EEG), in the feedback loop allows to compensate for the limitations of each neuroimaging technology and helps to reveal the cerebral mechanisms of motor recovery. Aim of the study was to investigate coordinated changes in fMRI signal and EEG sensorimotor rhythm power during leg movement imagination in fMRI-EEG-NF sessions in a patient with stroke. **Materials and methods.** A patient with right-sided hemiparesis after a 6-week stroke was trained to imagine movements of the paretic foot in five fMRI-EEG-NF sessions. The feedback scale was 2/3 determined by the level of fMRI signal amplification from the supplementary motor area (SMA) and foot representation in the motor cortex ($M1^F$) of the left hemisphere and 1/3 by desynchronization of EEG rhythms in the mu (8–13 Hz) and beta2 (18–26 Hz) frequency bands over the central midline region (electrode Cz according to the 10–20 system). **Results and discussion.** In most of the NF runs, the patient achieved desynchronization of the mu and beta2 rhythms of the EEG and an increase in the fMRI signal of the regions of interest. Activation of the left $M1^F$ was associated with desynchronization of mu rhythms, which is consistent with the literature. Suppression of both mu and beta2 bands correlated ($p<0.05$) with activation of the premotor cortex bilaterally, the right primary motor cortex, and the anterior thalamus and anterior insula of the right hemisphere, indicating the involvement of the intact hemisphere in motor planning and control. The predominance of activation of homologous regions of the undamaged hemisphere, as well as the involvement of the nodes of the salience network and the dorsal attention network are consistent with the hypothesis of global functional reorganization of the brain after stroke; the same is evidenced by the strengthening of the intrahemispheric functional connectivity SMA–$M1^F$ bilaterally by the end of the course. **Conclusions.** For the first time, an analysis of the relationships between fMRI and EEG signals in sessions on the bimodal fMRI-EEG NF platform was performed in a patient with post-stroke foot paresis. It was shown that volitional control of the activity of $M1^F$ and SMA of the affected hemisphere also activates homologous regions of the opposite hemisphere and recruits nodes of cognitive networks, demonstrating associations with the power of the mu- and beta2- band of EEG in the central leads.

Key words: neurofeedback, simultaneous fMRI-EEG recording, fMRI/EEG correlations, motor imagery, stroke.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by research project of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine.

Acknowledgments. Savelov A.A. and Tulupov A.A. thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the MRI and EEG equipment.

Correspondence author. Khrushcheva N.A., e-mail: Khrunks@mail.ru

Citation. Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Novikov D.A., Klebansky D.V., Savelov A.A., Tulupov A.A., Shtark M.B. fMRI-EEG correlations in an interactive study of the cerebral motor network in ischemic stroke. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 202;46(1):183–193. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260117

Введение

Способность человека обучиться произвольному контролю мощности сенсомоторных ритмов мозга лежит в основе идеомоторных тренировок в контуре систем «мозг–компьютер–интерфейс» и используется для совершенствования и/или протезирования двигательных навыков в реабилитации инсульта [1, 2]. ЭЭГ-ритмы в мю- (8–13 Гц) и бета2-диапазонах (18–26 Гц) у здоровых людей десинхронизируются на центральных электродах (Cz, C3 или C4) как при реальном, так и воображаемом движении конечностью, и потому традиционно служат мишенью в нейробиоуправлении (НБУ) [3, 4]. ЭЭГ, обладая превосходным временным разрешением, обеспечивает высокую точность регистрации мозговой динамики, но не локализует ее источник. С другой стороны, функциональная МРТ (фМРТ), основанная на сигнале, зависящем от уровня оксигенации крови (blood oxygenation level dependent, BOLD), хоть и с задержкой на 4–6 с, способна с точностью от 1 мм^3 определять зоны активации, в том числе в глубинных отделах мозга [5]. Пространственная точность фМРТ, с одной стороны, помогает картировать функции мозга, с другой – открывает перспективы использования полученных функциональных карт для создания персонализированных систем управления нейропластичностью в интерактивном режиме технологий «мозг–компьютер–интерфейс». В сущности, фМРТ и ЭЭГ предлагают взаимодополняющие сигналы визуализации, а объединение данных, собранных одновременно, предлагает особенно полезный инструмент изучения динамики мозга в широком диапазоне пространственных и временных метрик. Исследования фМРТ-НБУ продемонстрировали возможность обучения пациентов на хронической стадии инсульта посредством воображения движения паретичной рукой активировать моторные области пораженного полушария [6, 7], управлять таламо-кортикальной функциональной связностью периинфарктной зоны [8] или латерализацией BOLD-сигнала первичной моторной коры (M1) на стороне повреждения [9]. Предполагается, что тренировки НБУ могут потенцировать нейропластичность, укрепляя связи между областями мозга [10], однако клиническую эффективность этих подходов еще предстоит изучить [9, 11].

Современные технические возможности и совершенствование методов обработки сигналов помогают решать задачу объединения двух модальностей в реальном времени и встраивать их в контур обратной связи [12, 13]. Бимодальная платформа НБУ, основанная на одновременной регистрации и онлайн-обработке электромагнитного (ЭЭГ) и гемодинамического (фМРТ) сигнала, позволяет получить данные, не доступные этим технологиям в отдельности, и помогает понять сенсомоторные процессы, лежащие в основе двигательного обучения. Такую технологию (фМРТ-ЭЭГ-НБУ) мы называем «интерактивной терапией (стимуляцией) мозга» [14]. В ранних исследованиях одновременной записи фМРТ и ЭЭГ в протоколах НБУ обратная связь предъявлялась испытуемому только по одной из модальностей, а сигналы другой обрабатывались затем уже в автономном режиме, чтобы оценить их корреляты [15–17]. В дальнейшем реализована идея слияния обоих сигналов в метафоре обратной связи [11, 14, 18], однако анализ фМРТ-ЭЭГ-взаимосвязей не проводился.

Цель настоящей работы – изучение согласованных изменений BOLD-сигнала и мощности сенсомоторных ритмов мозга (мю- и бета2-диапазоны) во время воображения движения паретичной ногой в сессиях интерактивного тренинга по сигналу фМРТ и ЭЭГ (фМРТ-ЭЭГ-НБУ) у пациента с инсультом.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 8 от 15 марта 2021 г.); перед началом процедур пациент подписал добровольное информированное согласие. Курс традиционной физической нейрореабилитации пациента с правосторонним гемипарезом после ишемического инсульта давностью 6 недель был дополнен пятью сессиями фМРТ-ЭЭГ-НБУ с интервалом 2–3 дня. Требовалось обучиться воображать движение правой стопой таким образом, чтобы усиливался BOLD-сигнал представительства ноги в первичной моторной коре (M1F) и дополнительной моторной области (SMA) левого полушария, а также возникала десинхронизация мю- и бета2-диапазонов ЭЭГ с Cz-отведения; стратегия формулировалась в общем виде как воображение движения паретичной конечностью. Каждая тренировочная сессия включала два прогона по 8 блоков с отдыхом 2 мин между ними (10 прогонов НБУ за курс). Каждый блок состоял из воображения движения (40 с), визуальной обратной связи (10 с) и отдыха (20 с). Обратная связь предъявлялась на мониторе пациента в виде цифровой шкалы от 0 до 100, которая на 2/3 определялась уровнем усиления BOLD-сигнала в регионах интереса (regions of interest, ROI) и на 1/3 – снижением мощности ритмов ЭЭГ в мю- и бета2-диапазонах на Cz.

Сессии НБУ реализованы в Центре коллективного пользования «Масс-спектрометрические исследования» СО РАН с использованием томографа Philips Ingenia 3,0 Тл (Philips, США). Референсное анатомическое изображение получено методом T1 TFE с размером воксела 1 × 1 × 1 мм^3. Основные T2*-взвешенные изображения получены методом EPI FFE, TR/TE=2500/35 мс, размер воксела 2 × 2 × 5 мм^3. ROI были функционально локализованы во время выполнения тестового прогона, который состоял из блоков движения стопой, чередующихся с отдыхом. Запись ЭЭГ производилась на 128-канальном МР-совместимом энцефалографе Brain Products BrainAmp. Сопротивление каждого электрода поддерживалось 20 кОм или менее. Дополнительный ЭКГ-электрод располагался под левой лопаткой пациента. Частота сбора ЭЭГ-данных составляла 5 кГц. Для предъявления обратной связи вычислялось отношение мощности ритма в покое к мощности во время выполнения задачи регуляции с отведения Cz; баллами поощрялось значение >1. Для онлайн-предобработки фМРТ-снимков и вычисления усредненного уровня сигнала из ROI в реальном времени и организации обратной связи использовалось программное обеспечение OpenNFT.

Предварительная оффлайн-обработка результатов и получение фМРТ-изображений реализовались с помощью программного комплекса Matlab и CONN (www.nitrc.org/projects/conn). Успешность формирования навыка волевого управления гемодинамическим откликом (BOLD-сигнал) в ROI и мощностью мю- и бета2-диапазонов ЭЭГ на Cz оценивалась по тенденции изменений целевых нейрофизиологических параметров от первой к пятой сессии курса НБУ. Для BOLD-сигнала вычислялся также индекс латерализации (ИЛ) по формуле: ИЛ = (ROI_{Aff} – ROI_{Unaff})/(ROI_{Aff} + ROI_{Unaff}), где ROI_{Aff} и ROI_{Unaff} – активность фМРТ в пораженной и непораженной ROI соответственно. Этот расчет дает число от –1 до 1, где положительные значения указывают на латерализацию в сторону пораженного полушария, а отрицательные – в сторону непораженного [9, 19]. Преобладание ипсилатеральной активации в ответ на движения паретичной конечностью может характеризовать дезадаптивный паттерн, ассоциированный с худшим функциональным прогнозом при инсульте [20]. Поэтому в некоторых протоколах фМРТ-НБУ для восстановления моторики после инсульта пациенты обучаются смещать ИЛ к позитивным значениям [9]. В протоколах же с участием здоровых людей способность достигать латерализации сигнала (ЭЭГ и/или фМРТ) расценивается как компетентность (успешность) в обучении НБУ [21].

Очистка записи ЭЭГ от артефактов магнитного поля производилась методом скользящего среднего из Bergen EEG-fMRI Toolbox [22], окно усреднения 64*TR. QRS-комплексы ЭКГ идентифицировали с помощью Bergen EEG-fMRI Toolbox; компоненты, демонстрирующие высокую спектральную корреляцию с зарегистрированным ЭКГ-сигналом, определяли как артефактные и исключали из последующей реконструкции данных с помощью FieldTrip toolbox [23]. Окуломоторные артефакты удаляли с помощью BLINKER [24]. На последней стадии исключали компоненты, помеченные автоматическим классификатором ICLabel EEGLAB как other, heart, eye, muscle с вероятностью > 80 %.

Корреляционный анализ фМРТ-ЭЭГ проводили по средним значениям каждой сессии. В качестве показателей активности по данным томографа использовали процентное изменение BOLD-сигнала (BOLD PSC) во время блоков воображения относительно блоков отдыха, в качестве показателей ЭЭГ – отношение средней мощности сигнала в мю-/бета2-диапазонах в блоках отдыха к средней мощности в блоках работы. Между этими значениями вычисляли корреляцию Спирмена, которую считали статистически значимой при $p < 0{,}05$.

Матрицы функциональной связности моторной сети в состоянии покоя строили с помощью программы CONN с априорным набором ROI – SMA, представительство ноги в моторной коре ($M1^F$), представительство кисти в первичной моторной коре ($M1^H$), а также мозжечок (Cer6) – билатерально.

Результаты

Очаг инсульта локализовался в медиальных отделах левой теменной доли, затрагивая моторную зону коркового представительства правой ноги, и в клинической картине преобладал парез ноги с нарушением темпа и паттерна ходьбы. К концу лечения темп ходьбы стал быстрее, шаг – равномернее и шире (табл. 1).

Подавление мощности ритма ЭЭГ на отведении Cz в мю- и в бета2-диапазоне достигалось в большинстве прогонов сессий фМРТ-ЭЭГ НБУ. Причем для мю-диапазона более успешной оказалась первая половина тренинга, для бета2-диапазона – вторая (рис. 1). По ходу курса отмечалась тенденция к увеличению средних значений PSC BOLD M1F и SMA поврежденного (левого) полушария, хотя активация этих ROI стопой была слабой: в среднем на 0,1 и 0,4 % соответственно.

Гомологичные регионы неповрежденного полушария активировались сильнее: на 0,5, и 1,3 % соответственно (рис. 2). ИЛ для M1F составил в среднем -5,56; для SMA – −1,29.

Воксельный анализ всего мозга показал, что в интерактивных сессиях фМРТ-ЭЭГ-НБУ стабильно активировались (FWE <0,05) узлы моторной сети (M1H, SMA, дорзальная и вентральная премоторная кора (d/vPMC) справа (R); правый таламус (Thal_R), правое полушарие мозжечка (Cer_R)), а также узлы когнитивных церебральных сетей: передняя поясная кора (ACC) L/R, передний островок (AInsula) L/R, префронтальная кора (PFC) L/R, полюс теменной доли (Temporal_Pole) слева (L) (сеть значимости, Salience

Таблица 1. *Клинические данные пациента до и после лечения*

Table 1. *Clinical data of the patient before and after treatment*

Тест	До лечения	После лечения
MRC рука, баллы	4	4
MRC бедро, баллы	2	3
MRC стопа, баллы	1	2
Ходьба на 30 м, с/шагов	48/60	34/53

Примечание. MRC – шкала комитета медицинских исследований (Medical Research Council), где пяти баллам соответствует нормальная сила, нулю – плегия.

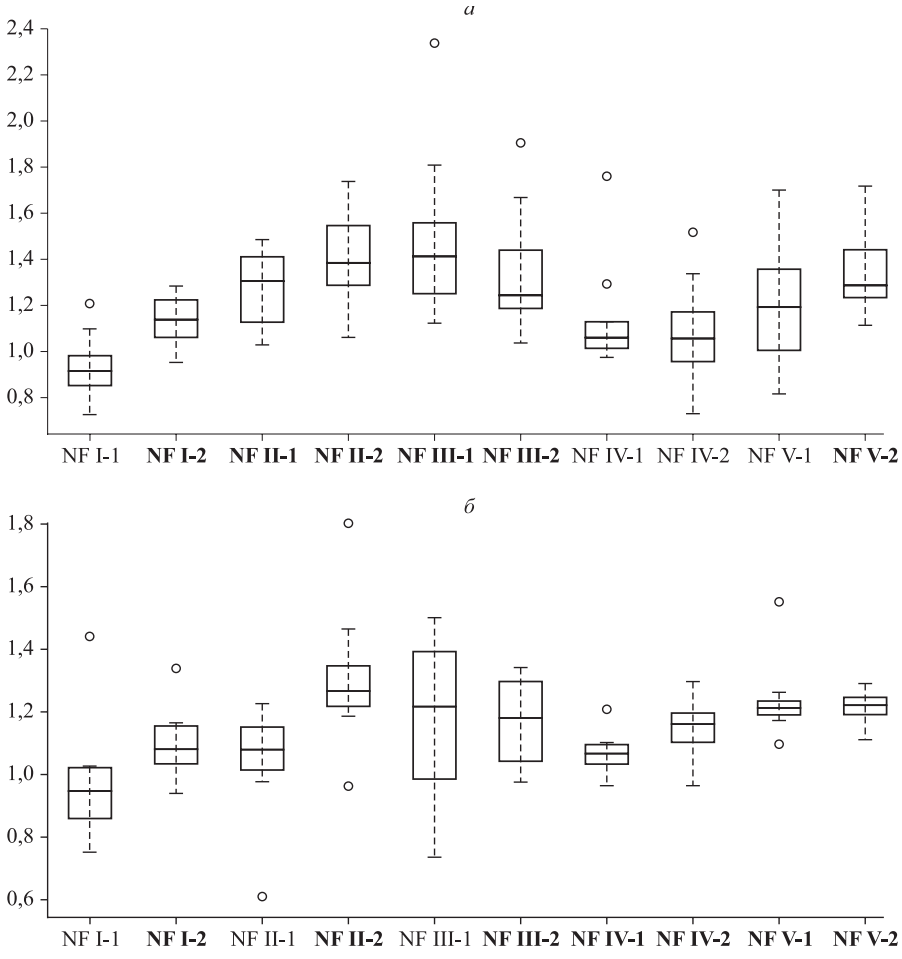


Рис. 1. *Динамика навыка произвольной десинхронизации ритмов ЭЭГ в мю- (а) и бета2-диапазонах (б) в сессиях фМРТ-ЭЭГ-НБУ. По оси ординат – среднее значение отношения мощности ЭЭГ в покое к мощности во время выполнения задачи регуляции с Cz-отведения; по оси абсцисс – данные с первой по пятую сессии НБУ (NF I-V), по два прогона в каждой (индексы 1 и 2; всего 10 прогонов). Жирным выделены прогоны с «успешным» подавлением ритма ЭЭГ (среднее значение >1; p < 0,05)*

Fig. 1. *Dynamics of the voluntary control of the desynchronization of the mu (a) and beta2 bands (б) in fMRI-EEG-NF training. The ordinate axis shows the average value of the ratio of the EEG power at rest to the power during the regulation task with the Cz lead; the abscissa axis shows data from the first to the fifth NF sessions (NF I-V), two runs in each (indices 1 and 2; 10 runs in total). Runs with "successful" suppression of the EEG rhythm (average value >1; p<0.05) are highlighted in bold*

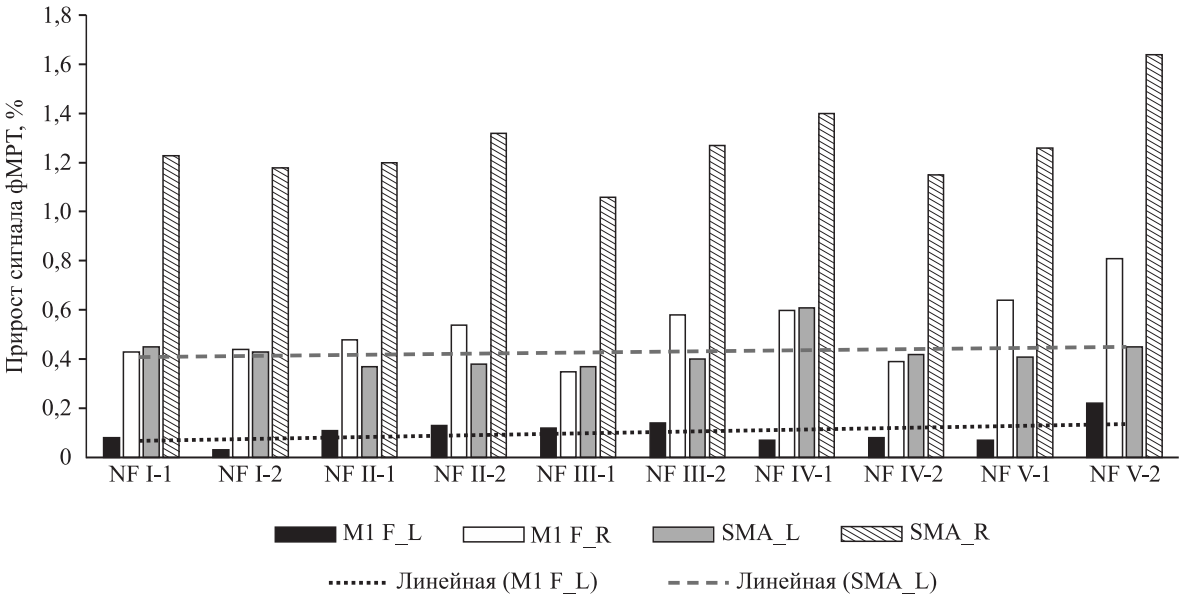


Рис. 2. *Изменения BOLD-сигнала $M1^F$ ROI и гомологичных им областей интактного (правого) полушария по сессиям интерактивного тренинга воображения. По оси ординат представлена средняя величина изменения BOLD-сигнала в сессиях НБУ; по оси абсцисс – данные с первой по пятую сессии (NF I-V), по два прогона в каждой (индексы 1 и 2; всего 10 прогонов); R – правое полушарие; L – левое полушарие. Для регионов $M1^F$ и SMA поврежденного (левого) полушария построены линии тренда («линейная») и обозначены пунктиром. Данные о сигналах $M1^F$ и SMA интактного (правого) полушария иллюстрируют неспособность пациента достичь положительных значений индекса латерализации*

Fig. 2. *Dynamics of the BOLD fMRI activation in the $M1^F$ and SMA regions of the both hemispheres in the fMRI-EEG-NF sessions. The ordinate axis shows the average value of the BOLD signal change in the NF sessions; the abscissa axis shows the data from the first to the fifth NF sessions (NF I-V), two runs in each (indices 1 and 2; 10 runs in total); R – right hemisphere; L – left hemisphere. Trend lines are plotted for the M1F and SMA regions of the damaged (left) hemisphere («linear») and indicated by dotted lines. The intact (right) hemisphere M1F and SMA signal data illustrate the patient's inability to achieve positive lateralization index values*

Network – SN), внутритеменная борозда и лобное поле глаза справа (FEF_R и IPS_R) Frontal_Inf_Oper_L/R (дорзальная сеть внимания, Dorsal Attention Network – DAN); верхняя височная извилина (STG) L/R, нижняя лобная извилина (IFG) слева (языковая сеть, Language Network), зрительная кора; активации узлов сети когнитивного контроля (Frontoparietal Network, FPN или Central Executive Network, CEN), а также дефолтной системы мозга (Default Mode Network) в заданиях на воображение с обратной связью не наблюдалось (рис. 3).

Результаты вычисления корреляций изменения BOLD-сигнала и подавления ритмов ЭЭГ в сессиях НБУ обобщены в табл. 2. К концу курса сформировалась связность $M1^F$ левого полушария с ипсилатеральной SMA (r = 0,19) и Cer (r = 0,15). Вместе с тем межполушарные связи ROI ($M1^F$ и SMA) распались. В здоровом (правом) полушарии укрепилась внутриполушарная связность $M1^F$ и SMA (рис. 4).

Обсуждение

На примере пациента с постинсультным парезом ноги представлены результаты первого пилотного исследования взаимосвязей гемодинамического (BOLD) и электромагнитного (ЭЭГ) сигналов мозга в курсе идеомоторной тренировки движений в интерактивном режиме НБУ. Отметим, что технология фМРТ-ЭЭГ-НБУ переживает сейчас свое становление, поскольку оборудование и вычислительные мощности, способные объединить и обработать два потока данных в режиме реального времени, трансформировать их в сигнал обратной связи, разработаны чуть более 10 лет назад [15, 16]. Опубликованные работы на ограниченном числе испытуемых демонстрировали по большей части осуществимость метода как такового и/или акцентировались на клиническом эффекте [25]. Нейрофизиологические фМРТ/ЭЭГ-корреляты идеомоторных тренировок у пациентов после инсульта пока не описывались.

В экспериментах с участием здоровых добровольцев показано, что эффект ЭЭГ-НБУ при воображении движения внутри томографа сказывается в одинаковой степени как на сигнале ЭЭГ, так и на сигнале фМРТ, что косвенно свидетельствует о связи между сигнатурами ЭЭГ и фМРТ [21]. В нашем исследовании пациенту удавалось одновременно модулировать сигнал BOLD и мощность целевых ритмов ЭЭГ; при этом латерализации сигнала $M1^F$ и SMA в сторону поврежденного полушария он не добился (см. рис. 1, 2).

В целом значение гиперактивности интактного полушария для прогноза двигательного восстановления остается предметом дискуссий. Существуют свидетельства того, что преобладание ипсилатеральной активации, а также усиленные транскаллозальные взаимосвязи моторных областей в ответ на движения паретичной конечностью ассоциированы с худшим функциональным исходом при инсульте; для преодоления такого дисбаланса разработаны протоколы неинвазивной нейромодуляции посредством ритмической транскраниальной магнитной стимуляции [20]. С другой стороны, участие неповрежденного полушария в компенсации утраченных двигательных функций не вызывает сомнений [26]. В нашем исследовании при явной и устойчиво преобладающей активности M1F и SMA правого полушария межполушарные связи этих областей с гомологичными узлами поврежденного полушария распались. Параллельно укрепились внутриполушарные связи M1F и SMA в обеих гемисферах. Чтобы понять, связано ли такое преобразование моторной сети с гиперактивацией здорового полушария и какое значение оно имеет для функционального исхода после повреждения мозга, нужны дальнейшие исследования.

В многочисленных работах показано, что двигательное воображение активирует моторную систему мозга и реконструирует ее функциональные связи с узлами когнитивных сетей,

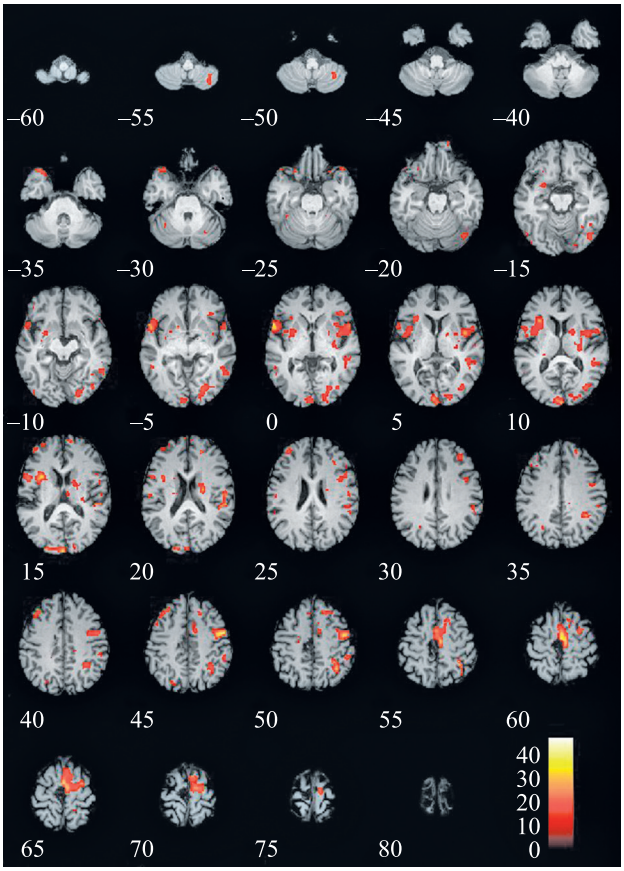


Рис. 3. *Усредненная карта активации всего мозга по BOLD сигналу в сессиях фМРТ-ЭЭГ-НБУ (FWE < 0,05)*

Fig. 3. *Average the whole brain activation map in fMRI-EEG-NF sessions (FWE < 0.05)*

способствуя тем самым эффективности двигательной нейрореабилитации [27]. В нашем примере интерактивного фМРТ-ЭЭГ-тренинга моторного воображения рекрутировались узлы сенсомоторной сети, сети значимости, дорзальной сети внимания, но не узлы сети когнитивного контроля и дефолтной системы мозга. Для заданий с идеомоторной тренировкой у здоровых

Таблица 2. *Ассоциации мю- и бета2-ЭЭГ-ритмов на Cz с фМРТ-активностью*

Table 2. *The mu and beta2 rhythm associations with fMRI activity*

Корреляция	мю-диапазон	бета2-диапазон
Прямая	PMC_L (0,67), PMC_R (0,58), $M1^H$_R (0,71), ThA_R (0,57), AI_R (0,55), $M1^F$_L (0,71)	PMC_L (0,66), PMC_R (0,75), $M1^H$_R (0,86), ThA_R (0,62), AI_R (0,57), Cer6_L (0,68)
Обратная	SMA_L (-0,64)	–

Примечание. PMC – премоторная кора; ThA_L – передний таламус; Cer6 – зона 6 в мозжечке по атласу CONN; AI – передняя островковая кора; R – справа; L – слева. В скобках приведен коэффициент корреляции; указаны регионы только со значимой корреляцией ($p < 0,05$).

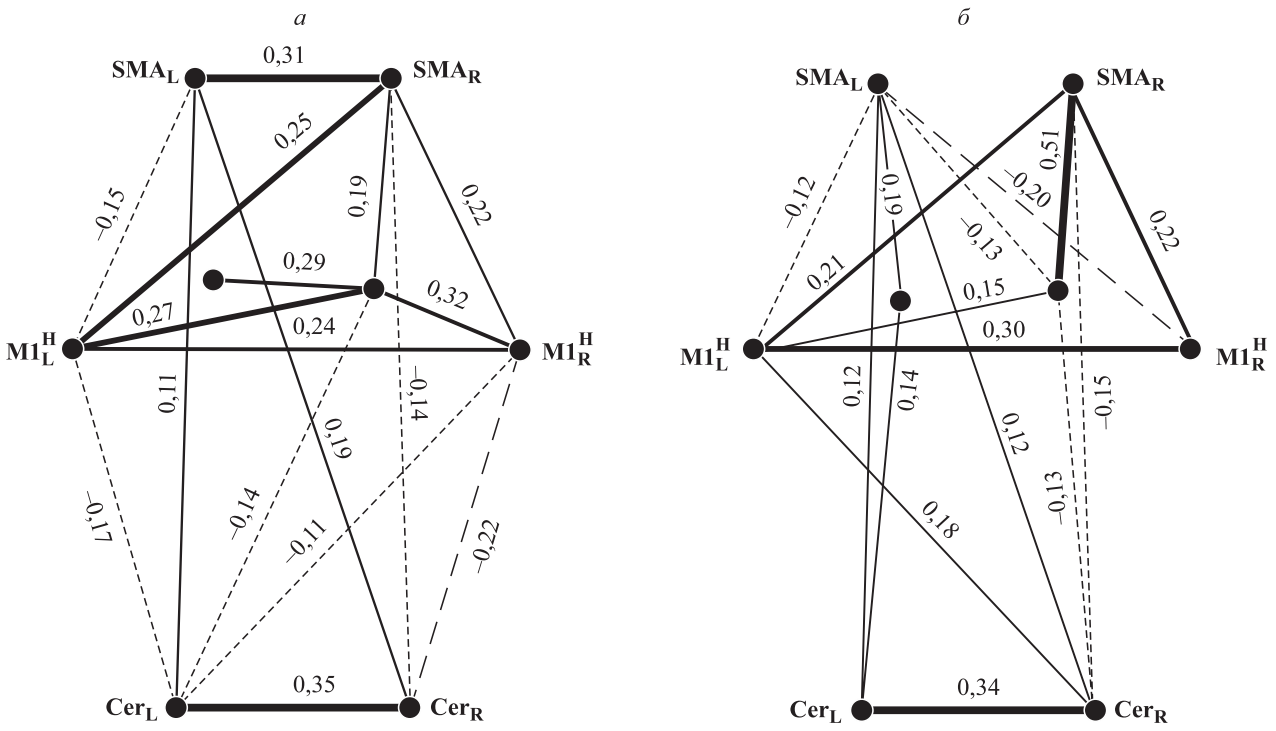


Рис. 4. *Функциональная связность моторных областей по данным фМРТ покоя до (а) и после курса лечения (б). Сила функциональных связей вычислена с помощью программы CONN (цифры над линиями связностей обозначают коэффициенты корреляции). Значения, по модулю меньше 0,1, на рисунке отсутствуют. Сплошными линиями обозначены связи с положительной корреляцией, пунктирными – с отрицательной. Неподписанный узел – область моторной коры, соответствующая ноге; R – правое полушарие, L – левое полушарие*

Fig. 4. *Functional connectivity of motor areas based on resting state fMRI data before (a) and after treatment (б). The strength of functional connectivity was calculated using the CONN program (the numbers above the connectivity lines indicate the correlation coefficients). Values with absolute values less than 0.1 are not shown. Solid lines indicate positive correlations, dotted lines indicate negative correlations. The unlabeled node is the motor cortex area corresponding to the leg; R – right hemisphere, L – left hemisphere.*

лиц описана отрицательная корреляция между амплитудой контралатерального ритма ЭЭГ и гемодинамическими сигналами фМРТ в сенсомоторных областях [21, 28]. Сообщалось также, что мощность мю-ритма отрицательно коррелировала с BOLD-сигналом из областей сети контроля внимания и положительно – с BOLD-сигналом из областей сети значимости, включая переднюю поясную кору и передний островок.

В нашем исследовании десинхронизация ЭЭГ в мю- и бета2-диапазонах была ассоциирована с активацией BOLD-сигналов узлов моторной системы ($M1^H$_R, PMC_L, PMC_R, ThA_R) и сети значимости (AI_R). Активация BOLD-сигналов в $M1^F$_L ассоциировалась с десинхронизацией в мю-, но не в бета2-диапазоне. Единственная отрицательная корреляция обнаружена между BOLD-сигналом SMA_L и степенью подавления мю-диапазона (см. табл. 2). Эти результаты в целом согласуются с гипотезой о том, что сенсомоторный ритм связан с несколькими областями и системами мозга [29–31]. Однако особенности этих ассоциаций при инсульте, обусловленные его клинико-морфологическими и другими параметрами, являются предметом будущих исследований.

Заключение

Сделана попытка проанализировать взаимные связи сигналов фМРТ и ЭЭГ, зарегистрированных и одновременно предъявленных пациенту с гемипарезом в контуре обратной связи. Мы не обнаружили тех линейных ассоциаций между двумя модальностями, о которых сообщается в исследованиях с участием здоровых испытуемых. Очевидно, что описанная здесь феноменология требует проверки и поиска закономерностей на

групповых данных. Тем не менее продемонстрирована способность пациента с инсультом произвольно модулировать электрофизиологические и гемодинамические сигналы одновременно. Осознавая, что слияние мультимодальных данных сопряжено с целым рядом технических и технологических проблем, мы полагаем, что технология фМРТ-ЭЭГ-НБУ (мы называем ее интерактивной терапией (стимуляцией) мозга) дает возможность не только раскрыть церебральные механизмы моторного (пере)обучения после повреждения мозга, но и разработать новые, персонализированные реабилитационные подходы.

Список литературы / References

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. М., 2024. 328 с.

Ischemic stroke and transient ischemic attack: clinical guidelines. Moscow, 2024. 238 p. [In Russian].

2. Evans J.R., Dellinger M.B., Russell H.L. (eds.). Neurofeedback: the first fifty years. N.Y.; Academic Press, 2019. 536 p.

3. Pfurtscheller G., Neuper C., Andrew C., Edlinger G. Foot and hand area mu rhythms. *Int. J. Psychophysiol.* 1997;26(1–3):121–135. doi: 10.1016/S0167-8760(97)00760-5

4. McFarland D.J., Miner L.A., Vaughan T.M., Wolpaw J.R. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain topog.* 2000;12(3):177–186. doi: 10.1023/a:1023437823106

5. Ogawa S., Menon R.S., Kim S.G., Ugurbil K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct*. 1998;27(1):447–474. doi: 10.1146/annurev.biophys.27.1.447

6. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time FMRI and TMS study. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012;26(3):256–265. doi: 10.1177/1545968311418345

7. Mehler D.M.A., Williams A.N., Whittaker J.R., Krause F., Lührs M., Kunas S., Wise R.G., Shetty H.G.M., Turner D.L., Linden D.E.J. Graded fmri neurofeedback training of motor imagery in middle cerebral artery stroke patients: a preregistered proof-of-concept study. *Front. Hum. Neurosci*. 2020;14:226. doi: 10.3389/fnhum.2020.00226

8. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving motor corticothalamic communication after stroke using real-time fMRI connectivity-based neurofeedback. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2016;30(7):671–675. doi: 10.1177/1545968315619699

9. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lührs M., Goebel R., Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain.* 2022;145(10):3391–3404. doi: 10.1093/brain/awac239

10. Remsik A.B., Gjini K., Williams L. Jr., van Kan P.L.E., Gloe S., Bjorklund E., Rivera C.A., Romero S., Young B.M., Nair V.A., Caldera K.E., Williams J.C., Prabhakaran V. Ipsilesional mu rhythm desynchronization correlates with improvements in affected hand grip strength and functional connectivity in sensorimotor cortices following BCI-FES intervention for upper extremity in stroke survivors. *Front. Hum. Neurosci.* 2021;15:725645. doi: 10.3389/fnhum.2021.725645

11. Хрущева Н.А., Калгин К.В., Савелов А.А., Шурунова А.В., Предтеченская Е.В., Штарк М.Б. Клинико-сетевая динамика функциональных связностей моторной сети и мозжечка по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с постинсультным гемипарезом в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга. Анналы клин. и эксперим. неврол. 2024;18(1):33–43. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.4

Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Savelov A.A., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B. Changes in clinical and network functional connectivity parameters in motor networks and cerebellum based on resting-state functional magnetic resonance imaging data in patients with post-stroke hemiparesis receiving interactive brain stimulation neurotherapy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2024;18(1):33–43. [In Russian]. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.4

12. Warbrick T. Simultaneous EEG-fMRI: what have we learned and what does the future hold? *Sensors.* 2022;22(6):2262. doi: 10.3390/s22062262

13. Mano M., Lécuyer A., Bannier E., Perronnet L., Noorzadeh S., Barillot C. How to build a hybrid neurofeedback platform combining EEG and fMRI. *Front. Neurosci.* 2017;11:140. doi: 10.3389/fnins.2017.00140

14. Савелов А.А., Хрущева Н.А., Калгин К.В., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Мельников М.Е., Мажирина К.Г., Шурунова А.В., Предтеченска Е.В., Штарк М.Б. Конструкция, место и клиническая эффективность технологии интерактивной терапии (стимуляции) мозга при цереброваскулярной патологии. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2023;12(1): 25–38. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

Savelov A.A., Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Melnikov M.E., Mazhirina K.G., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B. Structure, place, and clinical efficacy of the interactive brain therapy (stimulation) technology in cerebrovascular diseases. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(1):25–38. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

15. Zotev V., Phillips R., Yuan H., Misaki M., Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *NeuroImage.* 2014;85:985–995. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126

16. Штарк М.Б., Веревкин Е.Г., Козлова Л.И., Мажирина К.Г., Покровский М.А., Петровский Е.Д., Савелов А.А., Старостин А.С., Ярош С.В. Синергичное фМРТ-ЭЭГ картирование головного мозга в режиме произвольного управления альфа-ритмом. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;158(11):594–599.

Shtark M.B., Veryovkin E.G., Kozlova L.I., Mazhirina K.G., Pokrovsky M.A., Petrovsky E.D., Savelov A.A., Starostin A.S., Yarosh S.V. Synergetic fMRI-EEG brain mapping in alpha-rhythm voluntary control mode. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;158(5):644–649. doi: 10.1007/s10517-015-2827-7

17. Савелов А.А., Штарк М.Б., Мельников М.Е., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Циркин Г.М., Рудыч П.Д. Перспективы синхронной фМРТ-ЭЭГ-записи как основы интерактивной стимуляции мозга (на примере последствий инсульта). *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2018;166(9):366–369.

Savelov A.A., Shtark M.B., Mel'nikov M.Ye., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Veryovkin E.G., Petrovsky E.D., Pokrovsky M.A., Tsirkin G.M., Rudych P.D. Prospects of synchronous fMRI-EEG recording as the basis for neurofeedback (exemplified on patient with stroke sequelae). *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;166(3):390-393. doi: 10.1007/s10517-019-04357-8

18. Butet S., Fleury M., Duché Q., Bannier E., Lioi G., Scotto di Covella L., Lévêque-Le Bars E., Lécuyer A., Maurel P., Bonan I. EEG-fMRI neurofeedback versus motor imagery after stroke, a randomized controlled trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2025;22(1):67. doi: 10.1186/s12984-025-01598-9

19. Seghier M.L. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn. Reson. Imaging*. 2008;26(5):594–601. doi: 10.1016/j.mri.2007.10.010

20. Grefkes C., Ward N.S. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist.* 2014;20(1):56–70. doi: 10.1177/1073858413491147

21. Zich C., Debener S., Kranczioch C., Bleichner M.G., Gutberlet I., de Vos M. Real-time EEG feedback during simultaneous EEG–fMRI identifies the cortical signature of motor imagery. *NeuroImage.* 2015;114:438–447. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.020

22. Moosmann M., Schönfelder V.H., Specht K., Scheeringa R., Nordby H., Hugdahl K. Realignment parameter-informed artefact correction for simultaneous EEG–fMRI recordings. *NeuroImage.* 2009;45(4):1144–1150. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.024

23. Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen J.M. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput. Intell. Neurosci*. 2011(1):156869. doi: 10.1155/2011/156869

24. Kleifges K., Bigdely-Shamlo N., Kerick S.E., Robbins K.A. BLINKER: Automated extraction of ocular indices from EEG enabling large-scale analysis. *Front. Neurosci.* 2017;11:12. doi: 10.3389/fnins.2017.00012

25. Ciccarelli G., Federico G., Mele G., di Cecca A., Migliaccio M., Ilardi C.R., Alfano V., Salvatore M., Cavaliere C. Simultaneous real-time EEG-fMRI neurofeedback: A systematic review. *Front. Hum. Neurosci.* 2023;17:1123014. doi: 10.3389/fnhum.2023.1123014

26. Buetefisch, C.M. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Front. Neurol*. 2015;6:214. doi: 10.3389/fneur.2015.00214

27. Machado T.C., Carregosa A.A., Santos M.S., Ribeiro N.M.S., Melo A. Efficacy of motor imagery additional to motor-based therapy in the recovery of motor function of the upper limb in post-stroke individuals: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2019;26(7):548–553. doi: 10.1080/10749357.2019.1627716.

28. Yuan H., Liu T., Szarkowski R., Rios C., Ashe J., He B. Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements. *NeuroImage*. 2010;49(3):2596–2606. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.028

29. Yin S., Liu Y., Ding M. Amplitude of sensorimotor mu rhythm is correlated with BOLD from multiple brain regions: a simultaneous EEG-fMRI study. *Front. Hum. Neurosci.* 2016;10:364. doi: 10.3389/fnhum.2016.00364

30. Sitaram R., Ros T., Stoeckel L., Haller S., Scharnowski F., Lewis-Peacock J., Weiskopf N., Blefari M.L., Rana M., Oblak E., Birbaumer N., Sulzer J. Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(2):86–100. doi:10.1038/nrn.2016.164

31. Barone J., Rossiter H. E. Understanding the role of sensorimotor beta oscillations. *Front. Syst. Neurosci.* 2021;15:655886. doi: 10.3389/fnsys.2021.655886

Сведения об авторах:

Хрущева Надежда Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4657-2947, e-mail: khrunks@mail.ru
Калгин Константин Викторович, к.ф-м.н., ORCID: 0000-0002-1873-4454, e-mail: kalginkv@gmail.com
Новиков Денис Андреевич, ORCID: 0009-0005-9455-0701, e-mail: loreinds32@gmail.com
Клебанский Денис Витальевич, ORCID: 0009-0009-9799-8412, e-mail: ritmandme@gmail.com
Савелов Андрей Александрович, к.ф-м.н., ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Штарк Марк Борисович, д.б.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-2326-4709, e-mail: mark_shtark@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda A. Khrushcheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4657-2947, e-mail: khrunks@mail.ru
Konstantin V. Kalgin, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-1873-4454, e-mail: kalginkv@gmail.com
Denis A. Novikov, ORCID: 0009-0005-9455-0701, e-mail: loreinds32@gmail.com
Denis V. Klebansky, ORCID: 0009-0009-9799-8412, e-mail: ritmandme@gmail.com
Andrey A. Savelov, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru
Mark B. Shtark, doctor of biological sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-2326-4709, e-mail: mark_shtark@mail.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025
Принята к публикации 19.01.2026

Received 01.09.2025
Accepted 19.01.2026

УДК 616.133 DOI: 10.18699/SSMJ20260118
Оригинальное исследование / Research article

Об особенностях геометрии бифуркации сонных артерий в норме и при стенозе

Д.С. Чутков[1], Д.В. Тихвинский[1], А.В. Дубовой[2], А.В. Гоголев[2], Д.В. Паршин[1]

[1] Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15

[2] Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1

Резюме

Заболевания брахиоцефальных артерий являются одной из наиболее частых патологий сердечно-сосудистой системы человека. Стеноз бифуркации сонной артерии устраняется хирургически в ходе проведения эндартерэктомии или стентирования сонной артерии. Эндартерэктомия подразумевает различную технику выполнения: форму разреза, использование или неиспользование заплаты. Преимущества каждого варианта обсуждаются научным сообществом и зависят от анатомии артерии и других параметров конкретного пациента. Цель настоящей работы – провести статистический анализ анатомических характеристик бифуркации общей сонной артерии для выявления взаимосвязей внутри групп и между выборками пациентов со стенозом и без выраженных патологий сонных артерий. **Результаты и их обсуждение.** Удалось показать, что для группы пациентов без патологии существует регрессионная зависимость ($p < 0{,}007$) между диаметрами общей, внутренней и наружной сонных артерий как слева, так и справа. Для группы со стенозом сонных артерий такие зависимости отсутствуют. Кроме того, между группами обнаружены статистически значимые различия по диаметру общей ($p = 0{,}0004$) и наружной сонной артерии ($p = 0{,}0003$), длине каротидного синуса ($p = 0{,}05$) и ОСА ($p = 0{,}01$). По диаметру внутренней сонной артерии, каротидного синуса и углов дочерних артерий группы не различались. **Заключение.** Полученные результаты перспективны для применения в фундаментальных и прикладных исследованиях: при построении численных моделей сонных артерий в норме и при стенозе, а также при разработке лабораторных фантомов и совершенствовании методов диагностики данной патологии.

Ключевые слова: стеноз сонных артерий, эндартерэктомия, закон Мюррея, зависимость диаметров, различия геометрических параметров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта Министерства образования и науки РФ № FWGG-2021-0009.

Автор для переписки: Чутков Д.С., e-mail: dench123456787@mail.ru

Для цитирования. Чутков Д.С., Тихвинский Д.В., Дубовой А.В., Гоголев А.В., Паршин Д.В. Об особенностях геометрии бифуркации сонных артерий в норме и при стенозе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):194–202. doi: 10.18699/SSMJ20260118

On the features of carotid artery bifurcation geometry in normal state and in stenosis

D.S. Chutkov[1], D.V. Tikhvinskii[1], A.V. Dubovoy[2], A.V. Gogolev[2], D.V. Parshin[1]

[1] Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 15

[2] Federal Neurosurgical Center of Minzdrav of Russia
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 132/1

Abstract

Diseases of the brachiocephalic arteries are among the most common pathologies of the human cardiovascular system. Stenosis of the carotid bifurcation is treated surgically by performing either carotid endarterectomy or carotid artery stenting. Endarterectomy can be performed using different techniques, including variations in incision shape and the use or non-use of a patch. The advantages of each option are debated within the scientific community and depend on the arterial anatomy and other patient-specific factors. The aim of this study was to conduct a statistical analysis of the anatomical characteristics of the common carotid artery bifurcation in order to identify relationships within and between samples of patients with stenosis and those without significant carotid artery pathology. **Results**. It was demonstrated that, in the group of patients without pathology, there is a regression relationship ($p < 0.007$) between the diameters of the common, internal, and external carotid arteries on both the left and right sides. In the pathology group, such relationships are absent. In addition, statistically significant differences were found between the groups in the diameters of the common carotid artery ($p = 0.0004$) and the external carotid artery ($p = 0.0003$), length of the carotid sinus ($p = 0.05$) and common carotid artery ($p = 0.01$). No significant differences were identified between the groups in the diameter of the internal carotid artery, the carotid sinus, or the branching angles of the daughter arteries. **Conclusions**. The results obtained may be highly useful for constructing numerical models of carotid arteries under normal conditions and in stenosis, as well as for manufacturing laboratory phantoms or for diagnostic purposes. The obtained results hold promise for application in both fundamental and applied research: in the development of numerical models of carotid arteries in normal and stenotic conditions, as well as in the design of laboratory phantoms and the refinement of diagnostic techniques for this pathology.

Key words: carotid artery stenosis, endarterectomy, Murray's law, diameter dependence, differences in geometric parameters.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out with the financial support of the project of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. FWGG-2021-0009.

Correspondence author. Chutkov D.S., e-mail: dench123456787@mail.ru

Citation. Chutkov D.S., Tikhvinskii D.V., Dubovoy A.V., Gogolev A.V., Parshin D.V. On the features of carotid artery bifurcation geometry in normal state and in stenosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(1):194–202. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260118

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы и, в частности, инсульт по-прежнему занимают лидирующие позиции в рейтинге причин смерти и инвалидизации в развитых странах [1]. По мнению многих специалистов, стеноз сонной артерии может приводить как к инсульту [2], так и к развитию нейродегенеративных заболеваний [3–5]. Пациентам с высокой степенью сужения просвета сосуда показано хирургическое лечение. Основная техника проведения хирургического вмешательства в таком случае – эндартерэктомия. Выполнение такой операции подразумевает различную методику: форма разреза, использование или неиспользование заплаты, каждый вариант имеет свои преимущества и недостатки. По данным [6], в течение 4 лет после операции рестеноз (≥50 %) наблюдается примерно в 6 % случаев.

Несмотря на большое количество работ в этой области, отдельные выводы [7, 8] заслуживают внимания, поскольку в некотором смысле противопоставляются друг другу в отношении диаметров общих сонных артерий, а значит, актуальность анализа влияния морфологии и гидродинамики на вероятность атеросклероза имеет место. К примеру, в [9] авторы оценивают расположение относительно позвоночника бифуркации сонной артерии у пациентов со стенозом, в [10] авторы показали статистически значимую разницу в диаметрах бифуркации сонной артерии у пациентов с аневризмой или расслоением. Существуют работы, связывающие уровень стеноза с гидродинамической эффективностью бифуркации – ее энергетическими оценками [11]. Бифуркация сонной артерии представляет собой геометрически сложную конструкцию с большим количеством параметров, влияющих на распределение кровотока между интра- и экстракраниальной сосудистыми сетями. Так, показана возможность предиктивного анализа нарушенной гемодинамики бифуркации в зависимости от ее угла [12], а также влияние курения и системных заболеваний на сам угол бифуркации [13]. Таким образом, можно транзитивно предположить связь между системными заболеваниями и образом жизни пациента с подверженностью заболеваниям бифуркации. Обнаружено, что ключевыми

параметрами выборки являются возраст, пол и расовая принадлежность [14, 15], в частности, показано влияние возраста на угол бифуркации, однако оценки произведены на больших временных интервалах (годы) и слабо применимы к оценке изменения угла за операционно-значимый промежуток времени (от дней до месяцев) [16, 17].

В работе [18] проводится оценка применимости закона Мюррея как энергетического критерия эффективности гидродинамической конструкции сосудистого русла для бифуркаций сонной артерии и Виллизиева круга. Кроме того, гидродинамика оказалась важным фактором роста толщины стенки при длительном когортном исследовании [19], в котором показан независимый вклад гидродинамики и морфологии сонной артерии в толщину стенки и развивающейся атеросклеротической бляшки. Сам по себе параметр Мюррея не может быть взят как оценочный критерий риска атеросклероза, поскольку на более чем 5000 исследованных показана высокая (до 4-кратной) межиндивидуальная вариабельность этого параметра [20]. Изменение отдельных морфологических характеристик бифуркаций при длительном наблюдении подтверждена и в работе [21], причем этот вывод верен и для пациентов со здоровыми сонными артериями [22].

Отыскание взаимосвязей между анатомическими характеристиками бифуркации общей сонной артерии и наличием патологий в артериях в виде стеноза позволит лучше понимать гемодинамику этой области, а также даст ценную информацию для изготовителей фантомов [23] общей сонной артерии или группам, занимающимся численным моделированием [24] указанной области. Цель настоящей работы – отыскание новых взаимосвязей и выделение наиболее значимых из них.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование двух выборок: пациенты ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России (ФЦН) с условно здоровыми артериями (n = 6) и пациенты ФЦН, которым выполнялась эндартерэктомия (n = 11). Все участники давали подписанное информированное согласие на участие в исследовании, его проведение одобрено этическим комитетом ФЦН (протокол № 4 от 23 мая 2025 г.). Критерии включения в исследование: наличие доили послеоперационной ангиографии, позволяющей произвести 3D-реконструкцию бифуркации. Осуществлялся случайный подбор пациентов за период 2023–2024 гг. В первую выборку вошли 6 женщин (возраст 46 [39; 54] лет) с малыми церебральными аневризмами, не находящимися вблизи бифуркации (12 здоровых сонных артерий), во вторую – 4 женщины и 7 мужчин (возраст 66 [58; 73] лет) с множественными стенозами (с сужением просвета более 70 %) с проведенной эндартерэктомией одной из артерий (рассматривались данные непосредственно до операции и сразу после нее). Имеющиеся по наблюдаемым данные представляют собой массивы КТ-изображений, включающие бифуркацию общей сонной артерии (ОСА). КТ-ангиография артерий пациентов со стенозом выполнена на томографе SOMATOM Definition AS (Siemens AG, ФРГ) (толщина среза 0,6 мм, напряжение на трубке 120 кВ), пациентов без значимых патологий сонных артерий – на томографе Ingenuity CT (Philips, США) (соответственно 0,9 мм и 120 кВ).

Для получения из массива КТ-изображений трехмерной области течения использовано программное обеспечение с открытым исходным кодом – 3D Slicer. Первый шаг в построении геометрий артерий – задание диапазона яркости пикселей, которые необходимо выделить из массива изображений, исходя из требования отсутствия большого количества шумов, при этом выделяя бифуркацию полностью. Вторым шагом из уже трехмерной модели вручную вырезались мелкие сосуды, вены, атеросклеротические бляшки и кости, попавшие туда на первом шаге. Качество реконструкции оценивалось путем сравнения реконструированных областей просвета, полученных разными операторами: один оператор имел опыт более двух лет в реконструкции DICOM-изображений, второй – более 5 лет. Величина межоператорской ошибки составила 0,12 мм (среднеквадратичное отклонение).

Геометрические параметры измеряли следующим образом: геометрия располагалась так, чтобы в окрестности бифуркации ОСА, внутренняя сонная артерия (ВСА) и наружная сонная артерия (НСА) находились в одной плоскости, и ОСА была направлена по вертикали. В этой проекции определяли 9 геометрических параметров бифуркации сонной артерии (из-за стеноза в некоторых случаях параметры каротидного синуса оценить не удалось): внутренние диаметры ОСА, ВСА и НСА вблизи сечений; углы от горизонтальной оси до ВСА и НСА; внутренний диаметр и длину каротидного синуса; длину расширения; положение точки перегиба (рис. 1). Для исключения ошибок все параметры повторно измеряли в программе 3D Slicer (на самой модели, а не на ее проекции). Были также измерены следующие параметры артерий: длина ОСА (от бифуркации до аорты), расстояние от аорты до бифуркации (не равное длине ввиду извитости артерий), длина

НСА. Параметры использовались в абсолютных значениях без нормировки.

Исследовалась линейная и монотонная зависимость параметров внутри выборок: вычислены коэффициенты корреляции Пирсона для нормально распределенных величин и Спирмена в других случаях. Рассмотрена такая зависимость диаметров бифуркации, как закон Мюррея ветвления сосудов, основанный на принципе минимизации работы:

$$D^{\gamma} = D_1^{\gamma} + D_2^{\gamma}, \qquad (1)$$

где D – диаметр ОСА; D_1 – диаметр ВСА; D_2 – диаметр НСА; γ – параметр.

Проведено сравнение геометрических параметров здоровых артерий и артерий со стенозом двухвыборочным t-тестом с различными дисперсиями, а также проанализированы изменения геометрических параметров артерий со стенозом до и после операции. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (M ± SD), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

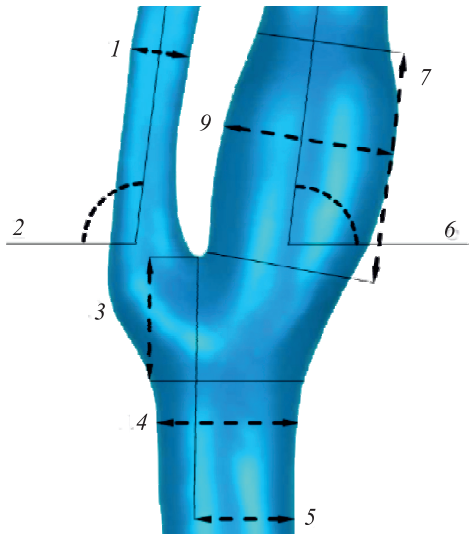


Рис. 1. *Геометрические параметры бифуркации сонной артерии: 1 – диаметр НСА, 2 – угол НСА, 3 – длина расширения, 4 – диаметр ОСА, 5 – положение точки перегиба, 6 – угол ВСА, 7 – длина каротидного синуса, 8 – диаметр ВСА, 9 – диаметр каротидного синуса*

Fig. 1*. Geometric parameters of carotid artery bifurcation: 1 – external carotid artery diameter, 2 – external carotid artery angle, 3 – expansion length, 4 – common carotid artery diameter, 5 – inflection point position, 6 – internal carotid artery angle, 7 – carotid sinus length, 8 – internal carotid artery diameter, 9 – carotid sinus diameter*

Результаты

В выборке здоровых артерий обнаружена линейная зависимость диаметров ОСА и ВСА, а также ОСА и НСА с углом наклона в 30º (таблица), в выборке артерий со стенозом подобных зависимостей не установлено. Обнаружена также линейная зависимость в выборке здоровых артерий (ρ=0,97, $p < 0,003$) между диаметром ОСА, ВСА и НСА, которая не наблюдается в выборке артерий со стенозом и выражается уравнением:

$$D = 0{,}5D_1 + 0{,}5D_2 + 2 \text{ мм}, \qquad (2)$$

Коэффициенты корреляции Пирсона в выборках, вычисленные отдельно для артерий слева, справа и для всех артерий

Pearson correlation coefficients in the samples calculated separately for the arteries on the left, right and for all arteries

Артерии	Слева	Справа	Все
Здоровые:			
ОСА и ВСА	0,88 ($p < 0,02$)	0,99 ($p < 0,02$)	0,91 ($p < 0,007$)
ОСА и НСА	0,95 ($p < 0,004$)	0,89 ($p < 0,03$)	0,89 ($p < 0,00004$)
Со стенозом до операции:			
ОСА и ВСА	0,13 ($p < 0,70$)	0,36 ($p < 0,28$)	0,24 ($p < 0,28$)
ОСА и НСА	0,72 ($p < 0,43$)	0,74 ($p < 0,77$)	0,69 ($p < 0,30$)
Со стенозом после операции:			
ОСА и ВСА	0,34 ($p < 0,29$)	0,45 ($p < 0,14$)	0,38 ($p < 0,07$)
ОСА и НСА	0,58 ($p < 0,52$)	0,62 ($p < 0,32$)	0,6 ($p < 0,18$)

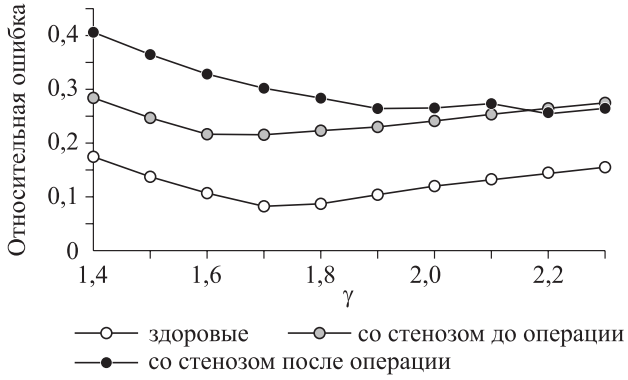


Рис. 2. *Относительная ошибка (95-й процентиль) диаметров ОСА, вычисленных по закону Мюррея, в зависимости от параметра*

Fig. 2. *Relative error (95th percentile) of common carotid artery diameters calculated according to Murray's law*

где D – диаметр ОСА; D_1 – диаметр ВСА; D_2 – диаметр НСА. Относительная ошибка (95-й процентиль) в выборке здоровых артерий составила 3 %, артерий со стенозом до и после операции – 20 и 25 % соответственно (12 и 24 % соответственно – для женской подвыборки). При этом в выборке здоровых артерий с меньшей ошибкой (10 %) выполняется закон Мюррея (1). Параметр, при котором достигалась наименьшая ошибка в рассматриваемых выборках, равен 1,8 ± 0,2. Относительная ошибка в выборке пациентов со стенозом в 2–3 раза выше (рис. 2), при этом в женской подвыборке ошибка в среднем на 5 процентных пунктов меньше, чем во всей выборке артерий со стенозом.

Выявлено различие между выборками по диаметру ОСА (p = 0,0004) и НСА (p = 0,0003), длине каротидного синуса (p = 0,05) и длине ОСА (p = 0,01) (рис. 3). В выборке пациентов со стенозом длина и диаметр каротидного синуса были измерены менее чем в половине случаев из-за расположения стеноза. Средняя величина диаметра ОСА увеличилась, величина диаметров ВСА не изменилась, отсюда нарушение линейной зависимости между ОСА и ВСА и изменение ее характера между ОСА и НСА. В выборке артерий со стенозом значения параметров выше на 20–30 %. Для женской подвыборки уровень значимости был достигнут только для диаметра НСА (p = 0,002) и был близок для диаметра ВСА (p = 0,08).

Обсуждение

Несмотря на то что геометрия бифуркации сонных артерий является предметом обсуждения на протяжении достаточно длительного времени [25–27], основной сложностью в исследовании

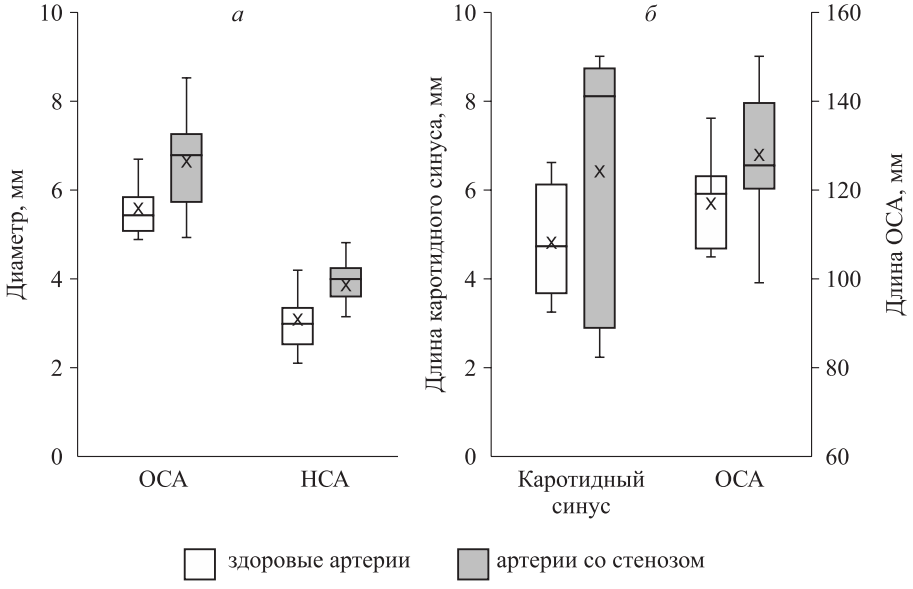


Рис. 3. *Диаметр ОСА, НСА (а) и длина каротидного синуса, ОСА (б) в выборках здоровых артерий и артерий со стенозом до операции; ящик – межквартильный размах, линия в ящике – медиана, крестик – среднее арифметическое, усы – диапазон без выбросов*

Fig. 3. *The diameter of the common carotid artery, external carotid artery (a) and the length of the carotid sinus, common carotid artery CCA (б) in samples of healthy arteries and arteries with stenosis before surgery; ; box – interquartile range, line in the box – median, cross – arithmetic mean, whiskers – non-outlier range*

самого объекта бифуркации является отсутствие для трехмерного случая четкой постановки задачи протекания через подобную область. С этим связаны различные алгоритмы построения центральных линий сосудов: как правило, выбираются траектории вписанных в артерии сфер до определенного момента, а затем происходит соединение линий с помощью сплайнов в зоне бифуркации. Как видно из способа такого построения центральных линий, решение этой задачи не единственное и определяется с определенным математическим произволом в наиболее интересном с геометрической и гемодинамической точки зрения регионе. При этом данные алгоритмы являются основой вычислительной гемодинамики – одного из основных подходов в предсказательной персонализированной медицине на сегодняшний день. Результаты расчетов гемодинамики целиком и полностью опираются на геометрию области течения [26, 28], которая, к тому же, как показано в [29], подлежит изменению во времени. При сочетанных патологиях [30] имеют место дополнительные факторы, влияющие на геометрию бифуркации сонных артерий как в моменте, так и при дальнейшем наблюдении, и это является дополнительным осложняющим фактором при выборе техники оперативного вмешательства. Все вышесказанное указывает на то, что исследование и классификация отдельных случаев бифуркации сонной артерии в норме и при патологии заслуживают внимания.

Однако ограничением данного исследования является небольшая выборка, позволяющая провести лишь качественные оценки. Различия в величинах параметров могут быть обусловлены возрастной разницей между выборками. Однако, принимая во внимание [31], можно надеяться на сохранение регрессионного соотношения в целом даже с расширением выборки. На данном этапе исследования не представляется возможным связать величины геометрических характеристик сонных артерий и атеросклеротической бляшки, что ценно для понимания биомеханики артерии с бляшкой [32].

В предположении о том, что большая длина ОСА сопряжена с более высокой бифуркацией, обнаруженное различие длины ОСА между группами здоровых добровольцев и пациентов с атеросклерозом согласуется с данными [17] о том, что по мере увеличения высоты и угла бифуркации напряжение сдвига на стенке сосуда уменьшается, это рассматривается как фактор риска атеросклеротических изменений. Таким образом, различие длины ОСА, выявленное в настоящей работе, может указывать на геометрическую перестройку сосудистого русла, приводящую к неблагоприятным гемодинамическим условиям. А изменение характера зависимости параметра закона Мюррея (см. рис. 2) после операции говорит и об изменении гидродинамических характеристик бифуркации, что требует дальнейшего тщательного изучения.

Новизна исследования заключается в том, что впервые получено регрессионное соотношение для здоровых артерий при условии высокой статистической значимости регрессии, а также получен оптимальный показатель закона Мюррея для бифуркации здоровых сонных артерий (1,8± ± 0,2), который согласуется с величиной 1,3–1,6 в работе [33]. Важность этого факта состоит в том, что, если на большой выборке указанное соотношение подтвердится, это будет означать возможность диагностики сосудистой патологии на уровне оценки геометрических характеристик просвета артерии: при возникновении малейших отклонений от соотношения оператору УЗИ (рутинная процедура исследования брахиоцефальных артерий) следует уделить особое внимание наличию атеросклеротических бляшек бифуркации сонной артерии. Полученное соотношение может также быть использовано для автоматического построения геометрии сонных артерий для численных расчетов, а также для изготовления медицинских фантомов [34].

Заключение

Обнаружена линейная зависимость диаметров ОСА и ВСА и диаметров ОСА и НСА, а также зависимость диаметра ОСА от диаметров НСА и ВСА в выборке здоровых артерий, не выявленные в выборке артерий со стенозом. Закон Мюррея в выборке здоровых артерий показал меньшую максимальную ошибку (10 %) по сравнению с выборкой артерий со стенозом (25–30 %). Выявлено статистически значимое различие между выборками по четырем морфологическим параметрам бифуркации ОСА: диаметру ОСА ($p = 0{,}0004$) и НСА ($p = 0{,}0003$), длине каротидного синуса ($p = 0{,}05$) и ОСА ($p = 0{,}01$), величины указанных параметров в выборке пациентов со стенозом на 20–30 % выше, чем у лиц со здоровыми артериями. Полученный результат может быть использован как специалистами в области численного моделирования для создания виртуальных выборок 3D-моделей бифуркаций сонных артерий и последующих манипуляций с ними, так и при наблюдении пациентов – нарушение соотношения целого ряда геометрических параметров, как правило, говорит о наличии стеноза бифуркации сонной артерии. Дальнейшее исследование с увеличением объема выборки мо-

жет помочь определить, отклонение каких именно из обозначенных параметров достаточно для автоматической диагностики вероятности стеноза.

Список литературы / References

1. The top 10 causes of death. WHO. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

2. Парфенов В.А. Факторы риска и профилактика ишемических цереброваскулярных заболеваний. *РМЖ.* 2002;(17):770.

Parfenov V.A. Risk factors and prevention of ischemic cerebrovascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2002;(17):770. [In Russian]

3. Kadow B.T., Smaldone M.C. Safety and delayed intervention rates of active surveillance for small renal masses in an elderly population. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7(6):S182–S182. doi: 10.21037/atm.2019.07.68

4. Vitali F., Torrandell-Haro G., Branigan G., Arias Aristizabal J., Reiman E., Bedrick E.J., Brinton R.D., Weinkauf C. Asymptomatic carotid artery stenosis is associated with increased Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia risk. *Stroke Vasc. Neurol.* 2025;10(3):289–296. doi: 10.1136/svn-2024-003164

5. Zahra S., Rubab Khakwani K.Z., Acosta D., Arias J.C., French S., Bedrick E.J., Vitali F., Beach T.G., Serrano G., Weinkauf C.C. Neurofibrillary tangles predict dementia in patients with carotid stenosis. *J. Vasc. Surg.* 2025;81(6):1381–1388. doi: 10.1016/j.jvs.2025.02.007

6. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Ануфриев А.И., Бурков Н.Н., Шабаев А.Р., Бухтоярова В.И., Грачев К.И. Хирургические факторы рестеноза внутренней сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия. 2018;11(4):47–53.

Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Anufriev A.I., Burkov N.N., Shabaev A.R., Bukhtoyarova V.I., Grachev K.I. Surgical factors of internal carotid artery restenosis after carotid endarterectomy. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2018;11(4):47–53. [In Russian]. doi: 10.17116/kardio201811447

7. Huang X., Yin X., Xu Y., Jia X., Li J., Niu P., Shen W., Kassab G.S., Tan W., Huo Y. Morphometric and hemodynamic analysis of atherosclerotic progression in human carotid artery bifurcations. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;310(5):H639–H647. doi: 10.1152/ajpheart.00464.2015.

8. Bijari P.B., Wasserman B.A., Steinman D.A. Carotid bifurcation geometry is an independent predictor of early wall thickening at the carotid bulb. *Stroke*. 2014;45(2):473–478. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003454.

9. Huang T., Zou S.L., Shen X., Jin J., Bai J., Wu J.J., Wang L., Jiang Q.J., Qu L.F. Evaluation of the level of carotid bifurcation and the morphology of extracranial internal carotid artery in patients with carotid stenosis by color doppler ultrasound and digital subtraction angiography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2022;102(11):781–786. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210605-01285

10. Özdemir H.İ. The structural properties of carotid arteries in carotid artery diseases – a retrospective computed tomography angiography study. *Pol. J. Radiol.* 2020;85:e82–e89. doi: 10.5114/pjr.2020.93367

11. Sia S.F., Zhao X., Li. R., Zhang Y., Chong W., He L., Chen Y. Evaluation of the carotid artery stenosis based on minimization of mechanical energy loss of the blood flow. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 2016;230(11):1051–1058. doi:10.1177/0954411916671752

12. Lee S.W., Antiga L., Spence J.D., Steinman D.A. Geometry of the carotid bifurcation predicts its exposure to disturbed flow. *Stroke*. 2008;39(8):2341–2347. doi: 10.1161/strokeaha.107.510644

13. Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н., Борисов В.Г., Хетеева Э.Э., Виноградова Э.Р., Иващук В.Ю., Мещерякова О.М., Гагин В.А., Зяблова Е.И., Барышев А.Г., Порханов В.А. Влияние угла бифуркации общей сонной артерии на изменение параметров локальной гемодинамики. *Клин. физиол. кровообращ.* 2023;4(20):371–379. doi: 10.24022/1814-6910-2023-20-4-371-379

Derbilova V.P., Vinogradov R.A., Zakharov Yu.N., Borisov V.G. , Kheteeva E.E., Vinogradova E.R., Ivashchuk V.Yu., Meshcheryakova O.M., Gagin V.A., Zyablova E.I., Baryshev A.G., Porkhanov V.A. Influence of the angle of bifurcation of the common carotid artery on changes in local hemodynamics. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation.* 2023;4(20):371–379. [In Russian]. doi: 10.24022/1814-6910-2023-20-4-371-379

14. Eigenbrodt M.L., Bursac Z., Rose K.M., Couper D.J., Tracy R.E., Evans G.W., Brancati F.L., Mehta J.L. Common carotid arterial interadventitial distance (diameter) as an indicator of the damaging effects of age and atherosclerosis, a cross-sectional study of the therosclerosis Risk in Community Cohort Limited Access Data (ARICLAD), 1987–89. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2006;4(1):1. doi:10.1186/1476-7120-4-1

15. Phan T.G., Beare R.J., Jolley D., Das G., Ren M., Wong K., Chong W., Sinnott M.D., Hilton J.E., Srikanth V. Carotid artery anatomy and geometry as risk factors for carotid atherosclerotic disease. *Stroke*. 2012;43(6):1596–1601. doi: 10.1161/strokeaha.111.645499

16. Tan Q., Qin C., Yang J,. Wang T., Lin H., Lin C., Chen X.. Inner diameters of the normal carotid arteries measured using three-dimensional digital subtraction catheter angiography: a retrospective analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):292. doi: 10.1186/s12883-021-02328-z

17. Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Капран Т.И., Захаров Ю.Н., Борисов В.Г., Виноградова Э.Р., Сухоручкин П.В., Барышев А.Г. Анатомия и геометрия бифуркации общей сонной артерии. *Клин. физиол. кровообращ.* 2022;1(19):25–32. doi: 10.24022/1814-6910-2022-19-1-25-32

Derbilova V.P., Vinogradov R.A., Kapran T.I., Zakharov Yu.N., Borisov V.G., Vinogradova E.R., Sukhoruchkin P.V., Baryshev A.G. Anatomy and geometry of bifurcation of the common carotid artery. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation.* 2022;1(19):25-32. [In Russian] doi:10.24022/1814-6910-2022-19-1-25-32

18. Ingebrigtsen T., Morgan M.K., Faulder K., Ingebrigtsen L., Sparr T., Schirmer H. Bifurcation geometry and thepresence of cerebral artery aneurysms. *J. Neurosurg.* 2004;101(1):108–113. doi:10.3171/jns.2004.101.1.0108

19. Strecker C., Krafft A.J., Kaufhold L., Hüllebrandt M., Treppner M., Ludwig U., Köber G., Hennemuth A., Hennig J., Harloff A. Carotid geometry and wall shear stress independently predict increased wall thickness — A longitudinal 3D MRI study in high-risk patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:723860. doi: 10.3389/fcvm.2021.723860

20. Schulz U.G.R., Rothwell P.M. Major variation in carotid bifurcation anatomy: a possible risk factor for plaque development? *Stroke*. 2001;32(11):2522–2529. doi: 10.1161/hs1101.097391

21. Ngo M.T., Kwak H.S., Chung G.H., Koh E.J. Longitudinal study of carotid artery bifurcation geometry using magnetic resonance angiography. *Vascular.* 2019;27(3):312–317. doi: 10.1177/1708538119828262

22. Baz R.A., Scheau C., Niscoveanu C., Bordei P. Morphometry of the entire internal carotid artery on CT angiography. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):832. doi: 10.3390/medicina57080832

23. Smith R.F., Rutt B.K., Holdsworth D.W. Anthropomorphic carotid bifurcation phantom for MRI applications. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1999;10(4):533–544. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(199910)10:4<533::aid-jmri6>3.0.co;2-z.

24. Rezazadeh M., Ostadi R. Numerical simulation of the wall shear stress distribution in a carotid artery bifurcation. *J. Mech. Sci. Technol.* 2022;36(10):5035–5046. doi: 10.1007/s12206-022-0917-9

25. Jiang P., Chen Z., Hippe D.S., Watase H., Sun B., Lin R., Yang Z., Xue Y., Zhao X., Yuan C. Association between carotid bifurcation geometry and atherosclerotic plaque vulnerability: a chinese atherosclerosis risk evaluation study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(5):1383–1391. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313830

26. Cui Y., Lv X., Wang F., Kong J., Zhao H., Ye Z., Si C., Pan L., Liu P., Wen J. Geometry of the carotid artery and its association with pathologic changes in a Chinese population. *Front. Physiol.* 2020;10:1628–1628. doi: 10.3389/fphys.2019.01628

27. Bressloff N.W. Parametric geometry exploration of the human carotid artery bifurcation. *J. Biomech.* 2007;40(11):2483–2491. doi: 10.1016/j.jbiomech.2006.11.002

28. Abhilash H.N., Yanagita Y., Pai R., Zuber M., Tamagawa M., K P., Kamath S. G., R P., Barboza A.B.V., Rao V.R.K., Khader S.M.A. Effect of vascular geometry on haemodynamic changes in a carotid artery bifurcation using numerical simulation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2024;237:108153–108153. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108153

29. Kwon W., Kim Y., Kim J., Jo J., Jeon S., Lee U.Y., Kwak H.S. Bilateral carotid artery geometry using magnetic resonance angiography: a 10-year longitudinal single center study. *Sci. Rep.* 2022;12(1):4932–4932. doi: 10.1038/s41598-022-09062-7

30. Underhill H.R., Yuan C., Terry J.G., Chen H., Espeland M.A., Hatsukami T.S., Saam T., Chu B., Yu W., Oikawa M… Crouse J.R. 3rd. Differences in carotid arterial morphology and composition between individuals with and without obstructive coronary artery disease: A cardiovascular magnetic resonance study. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2008;10(1):31. doi: 10.1186/1532-429x-10-31

31. Thomas J.B., Antiga L., Che S.L., Milner J.S., Steinman D.A., Spence J.D., Rutt B.K., Steinman D.A. Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults. *Stroke.* 2005;36(11):2450–2456. doi: 10.1161/01.str.0000185679.62634.0a

32. Spanos K., Petrocheilou G., Karathanos C., Labropoulos N., Mikhailidis D., Giannoukas A. Carotid bifurcation geometry and atherosclerosis. *Angiology.* 2017;68(9):757–764. doi: 10.1177/0003319716678741

33. Beare R.J., Das G., Ren M., Chong W., Sinnott M.D., Hilton J.E., Srikanth V., Phan T.G. Does the principle of minimum work apply at the carotid bifurcation: a retrospective cohort study. *BMC Med. Imaging*. 2011;11(1):17. doi: 10.1186/1471-2342-11-17

34. Chee A.J.Y., Ho C.K., Yiu B.Y.S., Yu A.C.H. Walled carotid bifurcation phantoms for imaging investigations of vessel wall motion and blood flow dynamics. I*EEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 2016;63(11):1852–1864. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2591946

Сведения об авторах:

Чутков Денис Сергеевич, ORCID: 0009-0007-6365-6823, e-mail: dench123456787@mail.ru
Тихвинский Денис Вячеславович, ORCID: 0000-0001-8661-5345, e-mail: d.tikhvinskii@g.nsu.ru
Дубовой Андрей Владимирович, ORCID: 0000-0002-0927-2841
Гоголев Алексей Владимирович, e-mail: a_gogolev@neuronsk.ru
Паршин Даниил Васильевич, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-2496-3042, e-mail: danilo.skiman@gmail.com

Information about the authors:

Denis S. Chutkov, ORCID: 0009-0007-6365-6823, e-mail: dench123456787@mail.ru
Denis V. Tikhvinskii, ORCID: 0000-0001-8661-5345, e-mail: d.tikhvinskii@g.nsu.ru
Andrey V. Dubovoy, ORCID: 0000-0002-0927-2841
Alexey V. Gogolev, e-mail: a_gogolev@neuronsk.ru
Daniil V. Parshin, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-2496-3042,
e-mail: danilo.skiman@gmail.com

Поступила в редакцию 31.08.2025
После доработки 08.12.2025
Принята к публикации 20.01.2026

Received 31.08.2025
Revision received 08.12.2025
Accepted 20.01.2026

Исправления к статье

Akl M.M., Ahmed A. Peritoneal membrane defects as a novel trigger of autoimmune beta-cell destruction in type 1 diabetes etiology: A narrative review. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2025;45(6):18–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250602

Страницы 18–19.
Текст:
УДК 616.65-006:616-006.6

Targeting the feminized nature of prostate cancer exploring estrogen-driven metabolic reprogramming and its therapeutic intervention – A narrative review

M.M. Akl[1], A. Ahmed[2]
[1] Mansoura University
Egypt, 35516, Mansoura, Elgomhouria st., 25
[2] The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster
Saudi Arabia, 13524, Riyadh, King Fahd Rd., 4499

Abstract

Prostate cancer (PCa) has long been classified as an androgen-driven malignancy; however, mounting evidence underscores the pivotal role of estrogen in its initiation, progression, and therapeutic resistance. This review establishes that PCa exhibits intrinsic estrogen dependence through intratumoral aromatization, positioning it within the spectrum of estrogen-driven malignancies. Through integrative molecular analyses, we elucidate how estrogen orchestrates metabolic reprogramming, shifting prostate tumors toward enhanced lipid oxidation and glucose uptake a hallmark of glucolipotoxicity. Mechanistically, estrogen signaling, primarily via the PI3K/AKT pathway, drives the upregulation of carnitine palmitoyltransferase 1 and glucose transporter 1, fueling a metabolic storm characterized by oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and chronic inflammatory signaling. This metabolic adaptation enables androgen-independent survival, presenting a critical vulnerability overlooked by conventional androgen-targeted therapies. Our findings necessitate a paradigm shift in the classification and treatment of PCa, advocating for a novel therapeutic framework targeting the estrogen–metabolic axis. We propose a precision strategy integrating aromatase inhibition, estrogen receptor blockade, and metabolic stress modulation to counteract castration-resistant disease. Recognizing PCa as an estrogen-driven, metabolically adaptive malignancy transforms its clinical understanding and therapeutic approach, demanding urgent reconsideration of current oncologic paradigms.

Key words: prostate cancer, estrogen signaling, metabolic reprogramming, glucolipotoxicity, therapeutic resistance.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The authors received no financial support for the research and publication of this article.
Correspondence author. Akl M.M., e-mail: maherakl555@gmail.com
Citation. Akl M.M., Ahmed A. Targeting the feminized nature of prostate cancer exploring estrogen-driven metabolic reprogramming and its therapeutic intervention – A narrative review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):18–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250502

Целевая терапия феминизированной природы рака предстательной железы: изучение эстроген-зависимой метаболической перепрограммировки и ее терапевтического вмешательства – нарративный обзор

М. М. Акль[1], А. Ахмед[2]
[1] Университет Эль-Мансура
Египет, 35516, г. Эль-Мансура, ул. Эль-Гумхурия, 25
[2] Департамент общественного здравоохранения Первого медицинского объединения Эр-Рияда
Саудовская Аравия, 13524, г. Эр-Рияд, ш. короля Фахда, 4499

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) традиционно рассматривается как андроген-зависимое злокачественное новообразование. Однако накапливающиеся данные подчеркивают ключевую роль эстрогенов в его инициации, прогрессии и резистентности к терапии. Данный обзор устанавливает, что РПЖ обладает внутренней эстрогеновой зависимостью за счет интраопухолевой ароматизации, что позволяет рассматривать его в спектре эстроген-зависимых новообразований. Путем интегративного молекулярного анализа мы демонстрируем, как эстрогены регулируют метаболическую перепрограммировку, смещая опухоли предстательной железы к усиленному окислению липидов и захвату глюкозы признакам глюколипотоксичности. Механистически эстрогеновая сигнализация, преимущественно через путь PI3K/AKT, способствует повышенной экспрессии карнитинпальмитоилтрансферазы 1 и транспортера глюкозы 1, что запускает метаболическую бурю, характеризующуюся окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и хроническим воспалительным сигналингом. Эта метаболическая адаптация позволяет опухолевым клеткам выживать независимо от андрогенов, создавая критическую уязвимость, которую игнорируют традиционные методы андроген-таргетной терапии. Наши выводы требуют пересмотра классификации и лечения РПЖ, предлагая новый терапевтический подход, нацеленный на ось «эстроген-метаболизм». Мы предлагаем точечную стратегию, включающую ингибирование ароматазы, блокаду эстрогеновых рецепторов и модуляцию метаболического стресса для борьбы с кастрационно-резистентной формой заболевания. Признание РПЖ как эстроген-зависимой метаболически адаптивной злокачественности изменяет его клиническое понимание и терапевтический подход, требуя срочного пересмотра существующих онкологических парадигм.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эстрогеновая сигнализация, метаболическое перепрограммирование, глюколипотоксичность, терапевтическая резистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Акль М.М., E-mail: maherakl555@gmail.com

Для цитирования. Акль М.М., Ахмед А. Целевая терапия феминизированной природы рака предстательной железы: изучение эстроген-зависимой метаболической перепрограммировки и ее терапевтического вмешательства — нарративный обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):18–27. doi: 10.18699/SSMJ20250502

Заменить на:

УДК 616.379-008.64

Peritoneal membrane defects as a novel trigger of autoimmune beta-cell destruction in type 1 diabetes etiology: A narrative review

M.M. Akl[1], A. Ahmed[2]

[1] Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
603022, Nizhny Novgorod, Gagarina ave., 23
[2] The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster
Saudi Arabia, 13524, Riyadh, King Fahd Rd., 4499

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) remains an enigmatic autoimmune disorder with unresolved mechanistic gaps. We propose the peritoneal protection hypothesis, a groundbreaking framework asserting that structural defects in the peritoneal membrane enveloping the pancreatic tail initiate autoimmune beta-cell destruction. Unlike the traditional model focusing on systemic immune dysregulation, this hypothesis highlights localized peritoneal permeability, enabling immune cell infiltration into the beta-cell-rich tail. Evidence includes clinical trials demonstrating GLP-1 receptor agonists, like semaglutide, preserve beta-cell function, potentially by stabilizing peritoneal inflammation, and ultrasonographic studies revealing pancreatic tail remodeling in T1DM. Novel mechanisms gut microbiome dysbiosis, mechanical stress, and lymphatic interactions further elucidate peritoneal vulnerability. Proposed investigations, including high-resolution MRI, genomic analysis, and transgenic mouse models targeting mesothelial integrity, aim to validate these findings. Therapeutically, both existing agents (GLP-1 agonists, insulin degludec) and innovative approaches such as mesothelial stem cell therapy, biomaterials, and local immunomodulation, are promising for restoring peritoneal barriers and mitigating T1DM progression. Beyond T1DM, the hypothesis offers insights into serosal-driven autoimmunity, with applications in systemic lupus erythematosus and inflammatory bowel disease. This paradigm redefines T1DM pathogenesis, integrating anatomical and immunological perspectives to unlock preventive and therapeutic strategies.

Key words: peritoneal protection hypothesis, type 1 diabetes, pancreatic tail, autoimmune pathogenesis, mesothelial integrity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Akl M.M., e-mail: maherakl555@gmail.com

Citation. Akl M.M., Ahmed A. Peritoneal membrane defects as a novel trigger of autoimmune beta-cell destruction in type 1 diabetes etiology: A narrative review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical* Journal. 2025;45(6):18–27. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250602

Дефекты брюшины как новый триггер аутоиммунного разрушения β-клеток в этиологии сахарного диабета 1 типа: нарративный обзор

М. М. Акль[1], А. Ахмед[2]

[1] Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
[2] Департамент общественного здравоохранения Первого медицинского объединения Эр-Рияда
Саудовская Аравия, 13524, г. Эр-Рияд, ш. короля Фахда, 4499

Резюме

Сахарный диабет 1 типа (СД1) остается загадочным аутоиммунным заболеванием с до сих пор неясными механизмами патогенеза. Мы предлагаем гипотезу «перитонеальной защиты» – новаторскую концепцию, согласно которой структурные дефекты брюшины, окружающей хвост поджелудочной железы, инициируют аутоиммунное разрушение β-клеток. В отличие от традиционной модели, сосредоточенной на системной иммунной дерегуляции, данная гипотеза акцентирует внимание на локальной проницаемости брюшины, которая способствует проникновению иммунных клеток в область, богатую β-клетками. В качестве подтверждающих данных приводятся клинические исследования, демонстрирующие, что агонисты рецептора GLP-1, такие как семаглутид, сохраняют функцию β-клеток, возможно, за счет стабилизации воспаления брюшины, а также УЗИ, выявляющие ремоделирование хвоста поджелудочной железы при СД1. Дополнительные механизмы, включая дисбиоз кишечной микрофлоры, механическое воздействие и лимфатические взаимодействия, подчеркивают уязвимость брюшины. Предлагаемые методы валидации включают высокоразрешающую МРТ, геномный анализ и трансгенные модели мышей с нарушением мезотелиального покрова. С терапевтической точки зрения для восстановления брюшинных барьеров и замедления прогрессирования СД1. перспективны как существующие средства (агонисты GLP-1, инсулин деглудек), так и инновационные подходы – терапия мезотелиальными стволовыми клетками, биоматериалами и локальная иммуномодуляция. Помимо СД1, данная гипотеза может пролить свет на серозозависимую аутоиммунную патологию, включая системную красную волчанку и воспалительные заболевания кишечника. Этот подход позволяет переосмыслить патогенез СД1, объединяя анатомические и иммунологические аспекты, открывая путь к новым стратегиям профилактики и терапии заболевания.

Ключевые слова: гипотеза перитонеальной защиты, сахарный диабет 1 типа, хвост поджелудочной железы, аутоиммунный патогенез, целостность мезотелия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Акль М.М., e-mail: maherakl555@gmail.com

Для цитирования. Акль М.М., Ахмед А. Дефекты брюшины как новый триггер аутоиммунного разрушения β-клеток в этиологии сахарного диабета 1 типа: нарративный обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):18–27. doi: 10.18699/SSMJ20250602

Исправления к статье

Малиновский А.В. Превращается ли глицин в треонин при некетотической гиперглицинемии? Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(6):184–190. doi: 10.18699/SSMJ20250617

Страница 186. Правый столбец, строка 5 снизу. «NADH» заменить на «NADH/NAD^+».

Страница 187. Левый столбец, строки 19–20 сверху. «отщепление атомов водорода» заменить на «дегидратацию».

Страница 187. Правый столбец, строка 3 сверху. «NADH» заменить на «NAD^+».

Страница 189. Левый столбец, строки 7–9 сверху. «катализируется одним и тем же ферментом, серин-треониндегидратазой [11–14], а ее активность» заменить на «катализируется сериндегидратазой и треониндегидратазой соответственно [11–14], а их активность».

Страница 189. Левый столбец, строки 19–20 сверху. «отсутствует и не и не компенсируется ни образованием серина в организме» заменить на «отсутствует. Расход серина не коменсируется ни его образованием в организме».

Исправления к статье

Дудина Ю.И., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Махова О.А., Обухов И.П., Морозова Н.А., Онучина Н.В., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Лагунова М.В., Хоробрых М.Н., Парамонов И.В. Влияние степени совместимости HLA-генотипа пациента и донора на результат аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(6):175–183. doi: 10.18699/SSMJ20250616

Страница 178. Левый столбец, строки 7–8 сверху. «от 11 до 64 доноров» заменить на «от 11 до 64, доноров».

Страница 180. Левый столбец, строка 8 сверху. «хрРТП» заменить на «хрРТПХ».

Подписано в печать 26.02.2026. Выход в свет 6.03.2026. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 20,7. Уч.-изд. л. 24,06. Тираж 20 экз. Заказ № 17. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17
Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

© Сибирское отделение РАН, 2026